

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Ieteicamā deva akūtas DVT vai PE sākotnējai ārstēšanai ir 15 mg divas reizes dienā pirmajās trīs nedēļās, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā turpmākai ārstēšanai un atkārtotas DVT un PE profilaksei.

Pacientiem ar DVT vai PE, ko izraisījuši nozīmīgi pārejoši riska faktori (piemēram, nesen veikta liela operācija vai trauma), jāapsver īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši). Pacientiem ar provocētu DVT vai PE, kas nav saistīta ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, neprovocētu DVT vai PE, vai atkārtotas DVT vai PE anamnēzi, jāapsver ilgstošāka terapija.

Ja ir indicēta ilgstoša atkārtotas DVT un PE profilakse (pēc vismaz 6 mēnešu terapijas DVT vai PE ārstēšanai), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem atkārtotas DVT vai PE risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, pacientiem ar komplikētām blakusslimībām vai pacientiem, kuriem ir attīstījusies atkārtota DVT vai PE, ilgstoši lietojot Rivaroxaban Koanaa 10 mg vienu reizi dienā, jāapsver Rivaroxaban Koanaa 20 mg devas lietošana vienu reizi dienā.

Ārstēšanas ilgums un devas izvēle jāindividualizē pēc rūpīgas ārstēšanas ieguvumu un asiņošanas riska novērtēšanas (skatīt 4.4. punktu).

	Laika periods	Devu shēma	Kopējā dienas deva
Atkārtotas DVT un PE ārstēšana un profilakse	1.–21. diena	15 mg divas reizes dienā	30
	No 22. dienas	20 mg vienu reizi dienā	20 mg
Atkārtotas DVT un PE profilakse	Pēc vismaz 6 mēnešu terapijas pabeigšanas DVT vai PE ārstēšanai	10 mg vienu reizi dienā vai 20 mg vienu reizi dienā	10 vai 20 mg

Ja ārstēšanas fāzes laikā (1.–21. diena), kad 15 mg deva jālieto divas reizes dienā, tā tiek izlaista, pacientam nekavējoties jālieto Rivaroxaban Koanaa, lai nodrošinātu 30 mg Rivaroxaban Koanaa uzņemšanu dienā. Šādā gadījumā var uzreiz lietot divas 15 mg mutē disperģējamās membrānas. Nākamajā dienā pacientam jāturpina lietot regulārā 15 mg deva divas reizes dienā, kā ieteikts.

Ja ārstēšanas fāzes laikā, kad deva jālieto vienu reizi dienā, tā tiek izlaista, pacientam nekavējoties jālieto Rivaroxaban Koanaa un nākamajā dienā jāturpina lietot vienu reizi dienā, kā ieteikts. Devu nedrīkst dubultot tajā pašā dienā, lai kompensētu izlaisto devu.

Pāreja no K vitamīna antagonistiem (VKA) uz Rivaroxaban Koanaa

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar DVT, PE un recidīvu profilaksi, VKA ārstēšana jāpārtrauc un Rivaroxaban Koanaa terapija jāuzsāk, kad INR ir $\leq 2,5$.

Pārejot no VKA uz Rivaroxaban Koanaa, starptautiskās normalizētās attiecības (INR) vērtības pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas varētu būt kļūdaini paaugstinātas. INR nav piemērota Rivaroxaban Koanaa antikoagulācijas aktivitātes novērtēšanai, tāpēc to nedrīkst izmantot (skatīt 4.5. punktu).

Pāreja no Rivaroxaban Koanaa uz K vitamīna antagonistiem (VKA)

Pārejot no Rivaroxaban Koanaa uz VKA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas risks. Pārejot uz citu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekama antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Rivaroxaban Koanaa var veicināt INR paaugstināšanos.

Pacientiem, kuri pāriet no Rivaroxaban Koanaa uz VKA, VKA jālieto vienlaicīgi, līdz INR ir $\geq 2,0$. Pārejas perioda pirmajās divās dienās jālieto standarta sākotnējā VKA deva, pēc tam VKA devu jāpielāgo atbilstoši INR testu rezultātiem. Kamēr pacienti lieto gan Rivaroxaban Koanaa, gan VKA, INR nevajadzētu noteikt ātrāk kā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet tas jānosaka pirms nākamās Rivaroxaban Koanaa devas lietošanas. Pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas pārtraukšanas INR pārbaudi var droši veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pāreja no parenterāliem antikoagulantiem uz Rivaroxaban Koanaa

Pacientiem, kuri pašlaik saņem parenterālus antikoagulantus, jāpārtrauc to lietošana un jāuzsāk Rivaroxaban Koanaa terapija 0 līdz 2 stundas pirms laika, kad būtu jāveic nākamā ieplānotā parenterālo zāļu (piemēram, zema molekulmasas heparīna) ievadīšana vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piemēram, intravenoza nefrakcionētā heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

Pāreja no Rivaroxaban Koanaa uz parenterāliem antikoagulantiem

Pirmā parenterālo antikoagulantu deva jāievada laikā, kad būtu jāievada nākamā Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa šiem pacientiem jālieto ar piesardzību. Lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

- pieaugušajiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācija, VTE profilaksei nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un atkārtotas DVT un PE profilaksei nav nepieciešama ieteicamās devas pielāgošana pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) (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: pacientiem pirmās 3 nedēļas jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg vienu reizi dienā līdz 15 mg vienu reizi dienā, ja pacienta novērtētais asiņošanas risks atsvēr atkārtotas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu ir balstīts uz farmakokinētisko modelēšanu un nav pētīts šādā klīniskā situācijā (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).
Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, ieteicamās devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Rivaroxaban Koanaa ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimībām, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tostarp pacientiem ar cirozi, kas klasificēta kā Child Pugh B un C (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Krēmņa masa

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģējamo membrānu drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tāpēc Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģējamās membrānas nav ieteicamas lietošanai bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Lietošanas veids

Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģējamās membrānas ir paredzētas iekšķīgai lietošanai un tās var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm, kā arī ar ūdeni vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Membrānai jāļauj izšķīst pacienta mutē, pirms tā tiek norīta kopā ar siekalām.

- a) Lai atvērtu paciņu, tā jātur ar īsāko malu uz augšu, kas ir atzīmēta ar bultiņu.
- b) Pēc tam paciņu jāatver, viegli atdalot abas daļas pie bultiņas atzīmes. Katru daļu jātur starp īkšķi un rādītājpirkstu, izmantojot vienu roku katrai daļai.
- c) Abas paciņas daļas jāplēš pretējos virzienos, līdz tās ir pilnībā atdalītas. Mutē disperģējamā membrāna būs redzama un atradīsies uz vienas no paciņas pusēm.
- d) Mutē disperģējamā membrāna jāizņem no paciņas ar sausiem pirkstiem un jāliek tieši uz mēles. Pacienta mutē nedrīkst būt nekāda satura. Mutē disperģējamā membrāna jālieto nekavējoties pēc paciņas atvēršanas.

Svarīgi: Mutē disperģējamo membrānu nedrīkst aiztikt ar mitrām rokām.

4.3 Kontrindikācijas

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

Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana.

Brūce vai stāvoklis, ja tiek uzskatīts par būtisku risku smagas asiņošanas gadījumā. Tas var ietvert pašreizēju vai nesen bijušu kuņģa-zarnu trakta čūlu, ļaundabīgu audzēju ar augstu asiņošanas risku, nesenu smadzeņu vai mugurkaula traumu, nesenu smadzeņu, mugurkaula vai acu operāciju, nesenu intrakraniālu asiņošanu, zināmas vai iespējamās barības vada varikozas vēnas, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.

Vienlaicīga ārstēšana ar jebkuriem citiem antikoagulantiem, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (UFH), mzas molekulmasas heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnukss u. c.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, dabigatransa eteksilāts, apiksabāns u. c.), izņemot īpašos gadījumos, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai kad UFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrālā venozā vai arteriālā katetra caurejamības nodrošināšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu slimības, kas saistītas 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. punktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzības pasākumi lietošanai

Visā ārstēšanas periodā ieteicama klīniskā uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Tāpat kā ar citiem antikoagulantiem, pacienti, kuri lieto Rivaroxaban Koanaa, ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot ar piesardzību gadījumos, kad pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Ja rodas smaga asiņošana, Rivaroxaban Koanaa lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālā, tai skaitā patoloģiska vaginālā vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabāna terapijas laikā, salīdzinot ar VA terapiju. Tādējādi papildus

atbilstoši klīniskai uzraudzībai, hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskie testi varētu būt noderīgi, lai atklātu slēptu asiņošanu un noteiktu atklātu asiņošanu klīnisko nozīmi, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu.

Vairākām pacientu apakšgrupām, kā norādīts zemāk, ir paaugstināts asiņošanas risks. Šiem pacientiem pēc ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jānovēro asiņošanas komplikāciju un anēmijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem Rivaroxaban Koanaa VTE profilaksei pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, to var veikt, regulāri veicot pacientu fizikālu pārbaudi, rūpīgi novērojot operācijas brūces drenāžu un periodiski mērot hemoglobīna līmeni. Jebkura neizskaidrojama hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumā jāmeklē asiņošanas vieta.

Lai gan rivaroksabāna terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra iedarbības novērošana, izņēmuma gadījumos var būt noderīga rivaroksabāna līmeņa mērīšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu, kad zināšanas par rivaroksabāna 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) rivaroksabāna koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), kas var palielināt asiņošanas risku.

Rivaroxaban Koanaa jālieto ar piesardzību pacientiem ar kreatinīna klīrensu 15–29 ml/min. Lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min), kuri vienlaikus lieto citus zāles, kas paaugstina rivaroksabāna koncentrāciju plazmā, Rivaroxaban Koanaa jālieto ar piesardzību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Rivaroxaban Koanaa lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaikus saņem sistēmisku ārstēšanu ar azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu un posakonazolu) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori, tādēļ tās var paaugstināt rivaroksabāna koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi (ASS) un trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) un serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Pacientiem, kuriem ir čūlainas kuņģa- zarnu trakta slimības risks, var apsvērt atbilstošu profilaktisku ārstēšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi hemorāģijas riska faktori

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

- iedzimti vai iegūti asinsreces traucējumi,
- nekontrolēta, smaga arteriālā hipertensija,
- citas kuņģa-zarnu trakta slimības bez aktīvas čūlas, kas var potenciāli izraisīt ar asiņošanu saistītas komplikācijas (piemēram, iekaisīga zarnu slimība, ezofagīts, gastrīts un gastroezofageāla refluksa slimība),
- vaskulāra retinopātija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.

Vēža pacienti

Pacienti ar ļaundabīgiem audzējiem var būt vienlaikus paaugstināts asiņošanas un trombozes risks. Pacienti ar aktīvu vēzi atkarībā no audzēja atrašanās vietas, pretvēža terapijas un slimības stadijas jāizvērtē individuālais antitrombotiskās ārstēšanas ieguvums salīdzinājumā ar asiņošanas risku.

Audzēji, kas atrodas gastrointestinālajā vai uroģenitālajā traktā, ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku rivaroksabāna terapijas laikā.

Pacienti ar ļaundabīgiem audzējiem, kuriem ir augsts asiņošanas risks, rivaroksabāna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar sirds vārstuļu protēzēm

Rivaroksabānu nedrīkst lietot trombu veidošanās profilaksei pacientiem, kuriem neseno veikta transkatetrāla aortas vārstuļa aizvietošanas (TAVR) operācija. Rivaroksabāna drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabāns nodrošina pietiekamu antikoagulāciju šai pacientu grupai. Šiem pacientiem ārstēšana ar Rivaroxaban Koanaa nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), ieskaitot rivaroksabānu, 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

Rivaroksabāns nav pētīts intervences klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem veikta gūžas kaula lūzuma operācija, lai novērtētu tā efektivitāti un drošumu.

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

Rivaroxaban Koanaa nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētajam heparīnam pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem var būt nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija, jo rivaroksabāna drošums un efektivitāte šādās klīniskās situācijās nav pierādīta.

Spināla/epidurāla anestēzija vai punkcija

Ja tiek izmantota neiroaksiāla anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija pacientiem, kurus ārstē ar antitrombotiskajiem līdzekļiem tromboembolisku komplikāciju profilaksei, pastāv risks attīstīties epidurālai vai spinālai hematomai, kas var izraisīt ilgstošu vai pastāvīgu paralīzi. Šo notikumu risks var palielināties, ja pēc operācijas tiek izmantoti pastāvīgi epidurālie katetri vai vienlaikus tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var palielināt arī traumatiska vai atkārtota epidurālā vai spinālā punkcija. Pacienti ir bieži jānovēro, lai konstatētu neiroloģiska bojājuma pazīmes un simptomus (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa disfunkcija). Ja tiek konstatēts neiroloģisks bojājums, ir nepieciešama steidzama diagnostika un ārstēšana. Pirms neiroaksiālas iejaukšanās ārstam jāapsver potenciālā ieguvuma un riska attiecība pacientiem, kuri saņem antikoagulantus, vai pacientiem, kuriem antikoagulanti tiks nozīmēti tromboprofilaksei. Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas saistīts ar rivaroksabāna un neiroaksiālas (epidurālas/spinālas) anestēzijas vai spinālas punkcijas vienlaicīgu lietošanu, jāņem vērā rivaroksabāna farmakokinētiskie rādītāji. Epidurālā katetra ievietošana vai izņemšana vai lumbālā punkcija vislabāk veicama tad, kad rivaroksabāna antikoagulantā iedarbība tiek novērtēta kā zema (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pirms epidurālā katetra izņemšanas pēc pēdējās rivaroksabāna devas ievadīšanas jāpaiet vismaz 18 stundām. Pēc katetra izņemšanas jāpaiet vismaz 6 stundām, pirms ievada nākamo rivaroksabāna devu. Ja rodas traumatiska punkcija, rivaroksabāna ievadīšana jāatliek uz 24 stundām.

Devu ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām, izņemot plānveida gūžas vai cēla locītavas protezēšanas operācijas

Ja ir nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska iejaukšanās, Rivaroxaban Koanaa 10 mg lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms iejaukšanās, ja iespējams un pamatojoties uz ārsta klīnisko vērtējumu.

Ja procedūru nevar atlikt, palielinātais asiņošanas risks jāizvērtē, ņemot vērā ārstnieciskās iejaukšanās neatliekamību.

Rivaroxaban Koanaa lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk pēc invazīvās procedūras vai ķirurģiskas iejaukšanās, ja vien klīniskā situācija to ļauj un ir nodrošināta pietiekoša homeostāze, atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Ar vecumu var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dermatoloģiskas reakcijas

Pēcregistrācijas uzraudzības periodā ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un DRESS sindromu, kas saistītas ar rivaroksabāna lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka pacientiem vislielākais šo reakciju risks ir terapijas sākumā: vairumā gadījumu reakcija parādās pirmajās ārstēšanas nedēļās. Rivaroksabāna lietošana jāpārtrauc, tiklīdz parādās smagi ādas izsitumi (piemēram, izplatīti, intensīvi un/vai ar pūslīšiem) vai parādās kāda cita paaugstinātas jutības reakcija saistībā ar gļotādas bojājumu.

Informācija par palīgvielām

Makrogolglicerolhidroksistearāts var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 un P-gp inhibitori

Rivaroksabāna vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā) vai ritonavīru (600 mg divas reizes dienā) izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC pieaugumu 2,6/2,5 reizes un rivaroksabāna vidējās C_{max} pieaugumu 1,7/1,6 reizes ar ievērojamu farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Tāpēc Rivaroxaban Koanaa lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaikus saņem sistēmisku ārstēšanu ar azolu grupas pretsēņu līdzekļiem, piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu un posakonazolu, vai HIV proteāzes inhibitoriem. Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabāna eliminācijas ceļiem, CYP3A4 vai P-gp, mazāk paaugstina rivaroksabāna koncentrāciju plazmā. Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas uzskatāms par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru, izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC pieaugumu 1,5 reizes un C_(max) pieaugumu 1,4 reizes. Mijiedarbība ar klaritromicīnu, visticamāk, nav klīniski nozīmīga vairumam pacientu, bet var 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 rivaroksabāna vidējās AUC un C_{max} pieaugumu 1,3 reizes. Mijiedarbība ar eritromicīnu, visticamāk, nav klīniski nozīmīga vairumam pacientu, bet var būt potenciāli nozīmīga pacientiem ar augstu risku. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības pieaugumu 1,8 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eritromicīna lietošana izraisīja rivaroksabāna vidējās AUC vērtības pieaugumu 2,0 reizes un C_{max} pieaugumu 1,6 reizes salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna iedarbība papildina nieru darbības traucējumu iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), kas uzskatāms par vidēju CYP3A4 inhibitoru, izraisīja rivaroksabāna vidējā AUC pieaugumu 1,4 reizes un vidējā C max pieaugumu 1,3 reizes. Mijiedarbība ar flukonazolu, visticamāk, nav klīniski nozīmīga vairumam pacientu, bet var būt potenciāli nozīmīga pacientiem ar augstu risku. (Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nemot vērā ierobežotos klīniskos datus par dronedarona lietošanu, vajadzētu izvairīties no rivaroksabāna vienlaicīgas lietošanas ar dronedaronu.

Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg vienreizēja deva) un rivaroksabāna (10 mg vienreizēja deva) vienlaicīgas lietošanas tika novērota papildu iedarbība uz Xa anti-faktora aktivitāti bez papildu ietekmes uz asins recēšanas testiem (PT, aPTT). Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabāna farmakokinētiku.

Paaugstināta asiņošanas riska dēļ jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus tiek ārstēti ar jebkuriem citiem antikoagulantiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

Pēc rivaroksabāna (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās. Tomēr atsevišķiem pacientiem var būt izteiktāka farmakodinamiskā reakcija.

Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas mijiedarbības netika novērotas, lietojot rivaroksabānu un 500 mg acetilsalicilskābi vienlaicīgi.

Klopidogrelam (300 mg sākuma deva, pēc tam 75 mg uzturošā deva) nebija farmakokinētiskas mijiedarbības ar rivaroksabānu (15 mg), bet daļai pacientu tika novērota nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās, kas nebija saistīta ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeņiem.

Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar NSPL (tostarp acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitoriem, jo šīs zāles parasti palielina asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

SSRI/SNRI

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, pastāv iespēja, ka pacientiem var palielināties asiņošanas risks, ja vienlaikus lieto SSRI vai SNRI, jo ir ziņots par to ietekmi uz trombocītiem. Vienlaikus lietojot rivaroksabānu klīniskajā programmā, visās ārstēšanas grupās tika novērots lielāks būtisku vai mazāk būtisku klīniski nozīmīgu asiņošanas gadījumu skaits.

Varfarīns

Pārejot no K vitamīna antagonista varfarīna (INR 2,0 līdz 3,0) uz rivaroksabānu (20 mg) vai no rivaroksabāna (20 mg) uz varfarīnu (INR 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 vēlaties pārbaudīt rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību terapijas nomainīšanas laikā, var izmantot Xa anti-faktora aktivitāti, PiCT un Heptest, jo šos testus neietekmē varfarīna iedarbība. Ceturtajā dienā pēc pēdējās varfarīna devas visi testi (ieskaitot PT, aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīciju un ETP) atspoguļoja tikai rivaroksabāna iedarbību.

Ja vēlaties pārbaudīt varfarīna farmakodinamisko iedarbību terapijas nomainīšanas laikā, var izmantot INR noteikšanu rivaroksabāna C_{trough} (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabāna devas), jo šajā brīdī rivaroksabāns minimāli ietekmē šo testu.

Nav novērota farmakokinētiska mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabānu.

CYP3A4 induktori

Rivaroksabāna vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 induktoru rifampicīnu izraisīja

rivaroksabāna vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50 % un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabāna vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt arī rivaroksabāna koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tāpēc jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīgas lietošanas, ja vien pacients netiek rūpīgi novērots, lai konstatētu trombozes pazīmes un simptomus.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

Klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība netika novērota, vienlaikus lietojot rivaroksabānu ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors). Rivaroksabāns arī neinhibē, neinducē nozīmīgas CYP izoformas, piemēram, CYP3A4.

Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar pārtiku netika novērota (skatīt 4.2. punktu).

Laboratoriskie rādītāji

Rivaroksabāna darbības veids ietekmē asins recēšanas rādītājus (piemēram, PT, aPTT, HepTest) (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā bija sagaidāms.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabāna drošums un efektivitāte grūtniecēm nav pierādīta. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sakarā ar iespējamo reproduktīvo toksicitāti, paaugstinātu asiņošanas risku un pierādījumiem, ka rivaroksabāns šķērso placentu, Rivaroxaban Koanaa ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabāna terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Rivaroksabāna drošums un efektivitāte sievietēm barošanas ar krūti laikā nav pierādīta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabāns izdalās pienā. Tāpēc Rivaroxaban Koanaa ir kontrindicēts barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpieņem lēmums par to, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no ārstēšanas.

Fertilitāte

Nav veikti specifiski pētījumi ar rivaroksabānu cilvēkiem, lai novērtētu ietekmi uz auglību. Pētījumā par vīriešu un sieviešu auglību žurkām ietekme netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot mehānismus

Rivaroksabāns Koanaa maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot mehānismus. Ir ziņots par tādām blakusparādībām kā sinkope (biežums: retāk) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem novērotas šīs blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamas blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Rivaroksabāna drošums ir novērtēts trīspadsmit III fāzes pētījumos (skatīt 1. tabulu).

Kopumā rivaroksabānu lietoja 69 608 pieaugušie pacienti deviņpadsmit III fāzes pētījumos un 488 pediatrikie pacienti divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos.

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 tromboembolijas (VTE) profilakse pieaugušajiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operāciju	6097	10 mg	39 dienas
VTE profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	3 997	10 mg	39 dienas
Dziļo vēnu trombozes (DVT), plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse	6790	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, kas jaunāki par 18 gadiem, pēc standarta antikoagulantu terapijas uzsākšanas.	329	Ķermeņa masai pielāgota deva, lai sasniegtu līdzīgu iedarbību kā pieaugušajiem, kuriem ārstē DVT ar 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā	12 mēneši
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu mirdzēšanu	7750	20 mg	41 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc AKS	10 225	5 mg vai 10 mg, attiecīgi vienlaicīgi ar ASS vai ASS kopā ar klopidoģrelu vai tiklopidīnu	31 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar CAD/PAD	18 244	5 mg vienlaicīgi ar ASS vai tikai 10 mg	47 mēneši
	3256	5 mg vienlaicīgi ar ASS	42 mēneši

* Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabāna devu

** No VOYAGER PAD pētījuma

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība pacientiem, kuri saņēma rivaroksabānu, bija asiņošana (2. tabula). (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un „Atsevišķu blakusparādību apraksts” zemāk) Visbiežāk ziņotās asiņošanas bija deguna asiņošana (4,5 %) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8 %).

2. tabula: Asiņošanas* un anēmijas gadījumu biežums pieaugušajiem un bērniem, kuri tika pakļauti rivaroksabāna iedarbībai III fāzes pētījumos, kuri šobrīd ir pabeigti

Indikācija	Jebkāda asiņošana	Anēmija
Venozās tromboembolijas (VTE) profilakse pieaugušajiem pacientiem, kuriem veic plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operāciju	6,8 % pacientu	5,9 % pacientu
Venozās tromboembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem	12,6 % pacientu	2,1 % pacientu
DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	23 % pacientu	1,6 % pacientu
VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse	39,5 % pacientu	4,6 % pacientu

iznēsātiem jaundzimušajiem un bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem pēc standarta antikoagulantu terapijas uzsākšanas		
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu	28 gadījumi uz 100 pacientgadiem	2,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc ACS	22 gadījumi uz 100 pacientgadiem	1,4 gadījumi uz 100 pacientgadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar CAD/PAD	6,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem	0,15 gadījumi uz 100 pacientgadiem **
	8,38 gadījumi uz 100 pacientgadiem #	0,74 gadījumi uz 100 pacientgadiem*** #

* Visos rivaroksabāna pētījumos tiek apkopoti, ziņoti un izvērtēti visi asiņošanas gadījumi.

** COMPASS pētījumā anēmijas sastopamība bija zema, jo tika piemērota selektīva pieeja blakusparādību apkopošanai.

*** Tika piemērota selektīva pieeja blakusparādību apkopošanai.

No VOYAGER PAD pētījuma

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību biežums, kas ziņots saistībā ar rivaroksabāna lietošanu pieaugušajiem un bērniem, ir apkopots 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežums ir definēts šādi:

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 zināms: (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula: Visas blakusparādības, kas ziņotas pieaugušajiem pacientiem III fāzes klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā* un divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos pediatriem pacientiem

Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Anēmija (ieskaitot attiecīgos laboratoriskos rādītājus)	Trombocitoze (ieskaitot trombocītu skaita palielināšanos) ^A , trombocitopēnija			
Imūnsistēmas traucējumi				
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiska tūska		Anafilaktiskas reakcijas, tostarp anafilaktiskais šoks	
Nervu sistēmas traucējumi				
Reibonis, galvassāpes	Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums, sinkope			
Acu bojājumi				

Asinsizplūdums acī (ieskaitot asinsizplūdumu konjunktīvā)				
Sirds funkcijas traucējumi				
	Tahikardija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Hipotensija, hematoma				
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
Epistaksis, hemoptīze			Eozinofila pneimonija	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi				
Smaganu asiņošana, kuņģa un zarnu trakta asiņošana (ieskaitot taisnās zarnas asiņošanu), sāpes kuņģa un zarnu traktā un sāpes vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējums ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				
Transamināžu rādītāju palielināšanās	Aknu darbības traucējumi, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs ^A , GGT līmeņa paaugstināšanās ^(A)	Dzelte, konjugētā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (ar vienlaicīgu ALAT paaugstināšanos vai bez tās), holestāze, hepatīts (ieskaitot hepatocelulāru bojājumu)		
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Nieze (tai skaitā retāki ģeneralizētas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimozes, asinsizplūdums ādā un zemādā	Nātrene		Sťivensa-Džonsona sindroms/toksi skā epidermālā nekrolīze, DRESS sindroms	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Sāpes ekstremitātēs ^A	Hemartroze	Asinsizplūdums muskulī		Sekundārs fasciālās telpas sindroms pēc asiņošanas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				
Asiņošana				Sekundāra nieru

uroģenitālā sistēmā (tai skaitā hematūrija un menorāģija ^B), nieru darbības traucējumi (tai skaitā paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs, paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs)				mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, kas var izraisīt hipoperfūziju Ar antikoagulantiem saistīta nefropātija
Vispārēji traucējumi un reakcijas injekcijas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (ieskaitot nespēku un astēniju)	Slikta pašsajūta (tostarp 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 pseidoaneirisma ^C		

- A: novērots VTE profilakses gadījumos pieaugušajiem pacientiem, kuriem veikta plānota gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācija
- B: novērots ļoti bieži DVT, PE ārstēšanas vai recidīvu profilakses gadījumos sievietēm vecumā < 55 gadi
- C: novērots retāk aterotrombotisku notikumu profilaksē pacientiem pēc ACS (pēc perkutānas koronārās intervences)
- * Atsevišķos III fāzes pētījumos tika piemērota iepriekš noteikta selektīva pieeja blakusparādību apkopošanai. Pēc šo pētījumu analīzes blakusparādību sastopamības biežums nepalīdēja un netika identificētas jaunas blakusparādības.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās iedarbības dēļ rivaroksabāna lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Pazīmes, simptomi un smagums (ieskaitot letālu iznākumu) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un/vai anēmijas vietas un pakāpes vai apjoma (skatīt 4.9. apakšpunktu „Rīcība asiņošanas gadījumā”).

Klīniskajos pētījumos gļotādu asiņošana (t. i., deguna asiņošana, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu

trakta asiņošana, uroģenitāla asiņošana, tostarp patoloģiska maksts asiņošana vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija tika novērota biežāk ilgstošas rivaroksabāna lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar VKA terapiju. Tādējādi papildus atbilstoši klīniskai uzraudzībai, hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskā noteikšana var būt lietderīga, lai atklātu slēptu asiņošanu un kvantitatīvi novērtētu atklātas asiņošanas klīnisko nozīmi, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu. Asiņošanas risks var palielināties noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar nekontrolētu smagu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu „Asiņošanas risks”). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana.

Hemorāģiskas komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svīšana, aizdusa un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos anēmijas dēļ ir novēroti sirds išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Rivaroksabāna lietošanas laikā ziņots par labi zināmu smagas asiņošanas radītu komplikāciju, piemēram, fasciālās telpas sindroma un nieru mazspējas attīstību hipoperfūzijas 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

Ir ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem ar devām līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro, attiecībā uz asiņošanu un citām nevēlamām blakusparādībām (skatīt informāciju “Rīcība asiņošanas gadījumā”). Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabāna 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 novērš rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu). Rivaroksabāna pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu absorbciju.

Rīcība asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kas lieto rivaroksabānu, rodas asiņošana, nākamā rivaroksabāna devas lietošana jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Rivaroksabāna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 5 līdz 13 stundas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcībai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Vajadzības gadījumā var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanas ierobežošanas procedūrām, šķidruma aizstāšanu un hemodinamisku uzturēšanu, asins produktus (eritrocītu masas vai svaigu saldētu plazmu, atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja asiņošanu nevar kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jālieto vai nu specifisks Xa faktora inhibitori (andeksanets alfa), kas novērš rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību, vai specifisku prokoagulantu, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrātu (*prothrombin complex concentrate*, PCC), aktivētu protrombīna kompleksa koncentrātu (*activated prothrombin complex concentrate*, APCC) vai rekombinanto faktoru VIIa (r-FVIIa). Tomēr pašlaik klīniskā pieredze ar šo zāļu lietošanu pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu, ir ļoti ierobežota. Ieteikums ir balstīts arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Atkārtota rekombinētā VIIa faktora devas lietošana ir jāapsver un jātitrē atkarībā no asiņošanas mazināšanās. Atkarībā no vietējās pieejamības, smagas asiņošanas gadījumā ir jāapsver konsultācija ar koagulācijas speciālistu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav paredzams, ka protamīna sulfāts un K vitamīns ietekmētu rivaroksabāna antikoagulanta aktivitāti. Pieredze ar traneksamīnskābes lietošanu ir ierobežota, bet pieredzes ar aminokapronekābes un aprotinīna lietošanu pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu, nav vispār. Nav ne zinātnisku pamatojumu, ne pieredzes par sistēmiskā hemostatiskā desmopresīna lietošanu pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu. Augstas saistīšanās spējas ar plazmas proteīniem dēļ nav paredzams, ka rivaroksabāns būtu dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabāns ietekmē protrombīna laiku (PT) no devas atkarīgā veidā, kas ir cieši saistīts ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja analīzei izmanto Neoplastin. Citi reaģenti sniegtu atšķirīgus rezultātus. PT rādījumi jāizsaka sekundēs, jo INR ir kalibrēts un validēts tikai kumarīnu grupai un to nevar izmantot citiem antikoagulantiem. Pacientiem, kuriem veikta nozīmīga ortopēdiska operācija, PT (Neoplastin) 5/95 percentiles 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas (t. i., maksimālās iedarbības brīdī) bija no 13 līdz 25 sekundēm (sākotnējās vērtības pirms operācijas bija no 12 līdz 15 sekundēm).

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabāna farmakodinamikas atgriezenisko iedarbību veselīgiem pieaugušajiem (n = 22) tika novērtēta divu dažādu PCC veidu (3 faktoru PCC (II, IX un X faktori) un 4 faktoru PCC (II, VII, IX un X faktori)) vienreizējas devas (50 IU/kg) iedarbība. 3 faktoru PCC samazināja vidējās Neoplastin PT vērtības aptuveni par 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar aptuveni 3,5 sekunžu samazinājumu, kas novērots ar 4 faktoru PCC. Pretstatā tam 3 faktoru PCC kopumā bija lielāka un ātrāka ietekme uz endogēnās trombīna veidošanās izmaiņu atgriezenisko ietekmi nekā 4 faktoru PCC (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTT) un HepTest arī pagarinās atkarībā no devas, tomēr tos neiesaka izmantot rivaroksabāna farmakodinamiskās iedarbības novērtēšanai. Klīniskajā praksē rivaroksabāna terapijas laikā nav nepieciešams uzraudzīt koagulācijas parametrus.

Tomēr, ja tas ir klīniski indicēts, rivaroksabāna līmeni var noteikt ar kalibrētiem kvantitatīviem Xa anti-faktora testiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

VTE profilakse pieaugušajiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operāciju

Rivaroksabāna klīniskā programma tika izstrādāta, lai pierādītu rivaroksabāna efektivitāti VTE profilaksē, t.i., proksimālās un distālās dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) profilaksē pacientiem, kuriem tiek veikta nozīmīga ortopēdiskā apakšējo ekstremitāšu operācija. Kontrolētos randomizētos dubultaklos III fāzes klīniskajos pētījumos RECORD programmā tika pētīti vairāk nekā 9500 pacienti (7050 pacientiem, kuriem tika veikta totāla gūžas endoprotezēšana, un 2531 pacientiem, kuriem tika veikta totāla ceļa locītavas endoprotezēšana).

Rivaroksabāna 10 mg vienu reizi dienā (od), ko sāka lietot ne ātrāk kā 6 stundas pēc operācijas, iedarbība tika salīdzināta ar enoksaparīna 40 mg lietošanu vienu reizi dienā 12 stundas pēc operācijas. Visos trīs III fāzes pētījumos (skatīt 4. tabulu) rivaroksabāns ievērojami samazināja kopējo VTE (jebkura venogrāfiski konstatēta vai simptomātiska DVT, neletāla PE un nāve) un smagu VTE

(proksimāla DVT, neletāla PE un ar VTE saistīta nāve) sastopamību, kas bija iepriekš noteiktie primārās un sekundārās efektivitātes mērķa kritēriji. Turklāt visos trīs pētījumos simptomātiskas VTE (simptomātiska DVT, neletāla PE, ar VTE saistīta nāve) sastopamība bija zemāka pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar enoksaparīnu. Galvenais drošuma mērķa kritērijs, smagas asiņošanas gadījumi, bija salīdzināms pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 10 mg, salīdzinot ar enoksaparīnu 40 mg.

4. tabula: III fāzes klīnisko pētījumu efektivitātes un drošuma rezultāti

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Pētījuma populācija	4541 pacients, kam veikta totāla gūžas protezēšana			2509 pacienti, kuriem veikta totāla gūžas protezēšanas operācija			2531 pacients, kam veikta totāla ceļa locītavas protezēšanas operācija		
Ārstēšanas deva un ilgums pēc operācijas	Rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā 35 ± 4 dienas	Enoksaparīns 40 mg vienu reizi dienā 35 ± 4 dienas	p	Rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā 35 ± 4 dienas	Enoksaparīns 40 mg vienu reizi dienā 12 ± 2 dienas	p	Rivaroksabāns 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
Smaga 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 %)	
Smagas asiņošanas	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

III fāzes pētījumu apkopoto rezultātu analīze apstiprināja atsevišķos pētījumos iegūtos datus par kopējās VTE, smagas VTE un simptomātiskas VTE samazināšanos, lietojot rivaroksabānu 10 mg vienu reizi dienā, salīdzinot ar enoksaparīnu 40 mg vienu reizi dienā.

Papildus III fāzes RECORD programmai tika veikts pēcreģistrācijas, neintervences, atklāts kohortas pētījums (XAMOS) 17 413 pacientiem, kuriem tika veikta nozīmīga ortopēdiska gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācija, lai reālās dzīves apstākļos salīdzinātu rivaroksabānu ar citiem farmakoloģiskajiem tromboprolifakses līdzekļiem (standarta ārstēšana). Simptomātiska VTE radās 57 (0,6 %) pacientiem rivaroksabāna grupā (n = 8778) un 88 (1,0 %) pacientiem standarta terapijas grupā (n = 8635; RA 0,63; 95 % TI 0,43–0,91); drošuma populācija). Smagas asiņošanas gadījumi tika novēroti 35 (0,4 %) un 29 (0,3 %) pacientiem rivaroksabāna un standarta ārstēšanas grupā (RA 1,10; 95 % TI 0,67–1,80). Tādējādi rezultāti atbilda galveno randomizēto pētījumu rezultātiem.

DVT, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

Rivaroksabāna klīniskā programma tika izstrādāta, lai pierādītu rivaroksabāna efektivitāti akūtas DVT un PE sākotnējā un turpmākā ārstēšanā un atkārtotas DVT un PE profilaksē.

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

Einstein DVT pētījumā tika pētīti 3449 pacienti ar akūtu DVT, lai novērtētu DVT ārstēšanu un recidivējošas DVT un PE profilaksi (pacienti ar simptomātisku PE tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā vērtējuma. Akūtas DVT sākotnējai 3 nedēļu ārstēšanai divas reizes dienā tika lietoti 15 mg rivaroksabāna. Pēc tam tika lietoti 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā.

Einstein PE pētījumā tika pētīti 4832 pacienti ar akūtu PE, lai novērtētu PE ārstēšanu un recidivējošas DVT un PE profilaksi. Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā vērtējuma.

Akūtas PE sākotnējai ārstēšanai trīs nedēļas divas reizes dienā tika lietoti 15 mg rivaroksabāna. Pēc tam tika lietoti 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā.

Gan Einstein DVT, gan Einstein PE pētījumā salīdzinošā ārstēšanas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas kombinācijā ar K vitamīna antagonistu, līdz PT/INR sasniedza terapeitisko diapazonu ($\geq 2,0$). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonistu, kura devu pielāgoja, lai PT/INR vērtības saglabātu terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

Einstein Extension pētījumā tika pētīti 1197 pacienti ar DVT vai PE, lai novērstu recidivējošu DVT un PE. Ārstēšanas ilgums bija papildu 6 vai 12 mēneši pacientiem, kuri bija pabeiguši 6 līdz 12 mēnešu ārstēšanu venozās tromboembolijas gadījumā atkarībā no pētnieka klīniskā vērtējuma. Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā tika salīdzināts ar placebo.

Einstein DVT, PE un Extension izmantoja tos pašus iepriekš noteiktos primāros un sekundāros efektivitātes rezultātus. Primārais efektivitātes rezultāts bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējošas DVT () vai letālas vai neletālas PE kombinācija. Sekundārais efektivitātes rezultāts tika definēts kā recidivējošas DVT, neletālas PE un vispārējās mirstības kombinācija.

Einstein Choice pētījumā tika izpētīti 3396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6–12 mēnešu antikoagulantu ārstēšanu, lai novērstu letālu PE vai neletālu simptomātisku atkārtotu DVT vai PE. Pacienti, kuriem bija indikācijas turpināt terapeitiskas devas antikoagulantu lietošanu, tika izslēgti no pētījuma. Ārstēšanas ilgums bija līdz 12 mēnešiem atkarībā no individuālās randomizācijas datuma (mediana: 351 diena). Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā un rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā tika salīdzināts ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā.

Primārais efektivitātes rādītājs bija simptomātiska atkārtota VTE, kas definēta kā recidivējoša DVT vai letāla vai neletāla PE kombinācija.

Einstein DVT pētījumā (skatīt 5. tabulu) tika pierādīts, ka rivaroksabāns nebija pārkāps par enoksaparīnu/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes rādītāju ($p < 0,0001$ (līdzvērtīguma tests); riska attiecība (RA): 0,680 (0,443–1,042), $p=0,076$ (pārākuma tests)). Iepriekš noteiktā tīrā klīniskā ieguvuma (primārais efektivitātes rādītājs plus smagi asiņošanas gadījumi) RA bija 0,67 ((95 % TI: 0,47–0,95), nominālā p vērtība $p=0,027$) par labu rivaroksabānam. INR vērtības bija terapeitiskajā diapazonā vidēji 60,3 % no laika vidējam ārstēšanas ilgumam 189 dienas un 55,4 %, 60,1 % un 62,8 % no laika attiecīgi 3, 6 un 12 mēnešu paredzētā ārstēšanas ilguma grupās. Enoksaparīna/VKA grupā nebija skaidras saistības starp vidējo centra TTR (ar *Time in Target*, laiku mērķa INR diapazonā 2,0–3,0) līmeni vienādi lielās tercilēs un recidivējošas VTE sastopamību ($P=0,932$ mijiedarbībai). Augstākajā tercilē, salīdzinot ar centru, RA rivaroksabānu salīdzinot ar varfarīnu bija 0,69 (95 % TI: 0,35–1,35).

Primārā drošuma iznākuma (smagi vai klīniski nozīmīgi nelielas asiņošanas gadījumi), kā arī sekundārā drošuma iznākuma (smagi asiņošanas gadījumi) sastopamības rādītāji abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

5. tabula: III fāzes Einstein DVT pētījuma efektivitātes un drošuma rezultāti

Pētījuma populācija	3449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=1731	Enoksaparīns/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=1718
Simptomātiska recidivējoša VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1 %)	0
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Smaga vai klīniski nozīmīga mazāk būtiska asiņošana	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Smagas asiņošanas gadījumi	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam ar VKA un turpina lietot VKA

* < 0,0001 (līdzvērtīgums ar iepriekš noteiktu RA 2,0); RA: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (pārākums)

Einstein PE pētījumā (skatīt 6. tabulu) tika pierādīts, ka rivaroksabāns nav pārāks par enoksaparīnu/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes rādītāju (p=0,0026 (līdzvērtīguma tests); RA: 1,123 (0,749 – 1,684)). Iepriekš noteiktā tīrā klīniskā ieguvuma (primārais efektivitātes rādītājs plus smagi asiņošanas gadījumi) RA bija 0,849 ((95 % TI: 0,633–1,139), nominālā p vērtība p = 0,275). INR vērtības bija terapeitiskajā diapazonā vidēji 63 % no laika vidējā ārstēšanas ilgumā, kas bija 215 dienas un 57 %, 62 % un 65 % no laika attiecīgi 3, 6 un 12 mēnešu paredzētā ārstēšanas ilguma grupās. Enoksaparīna/VKA grupā nebija skaidras saistības starp vidējo centrālo TTR (laiks mērķa INR diapazonā 2,0–3,0) līmeni vienāda lieluma tercilēs un atkārtotas VTE sastopamību (p=0,082 mijiedarbībai). Augstākajā tercilē, salīdzinot ar centru, RA rivaroksabānu salīdzinot ar varfarīnu, bija 0,642 (95 % TI: 0,277–1,484).

Primārā drošuma iznākuma (smagi vai klīniski nozīmīgi nelielas asiņošanas gadījumi) sastopamības rādītāji bija nedaudz zemāki rivaroksabāna ārstēšanas grupā (10,3 % (249/2412)) nekā enoksaparīna/VKA ārstēšanas grupā (11,4 % (274/2405)). Sekundārā drošuma iznākuma (smagas asiņošanas gadījumi) sastopamība bija zemāka rivaroksabāna grupā (1,1 % (26/2412)) nekā enoksaparīna/VKA grupā (2,2 % (52/2405)) ar RA 0,493 (95 % TI: 0,308–0,789).

6. tabula: III fāzes Einstein PE pētījuma efektivitātes un drošuma rezultāti

Pētījuma populācija	4832 pacienti ar akūtu simptomātisku PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=2419	Enoksaparīns/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=2413
Simptomātiska recidivējoša VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomātiska PE un DVT	0	2 < 0,1 %
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Smaga vai klīniski nozīmīga neliela asiņošana	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Smagas asiņošanas notikumi	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam ar VKA un turpina lietot VKA

* < 0,0026 (līdzvērtīgums ar iepriekš noteiktu RA 2,0); RA: 1,123 (0,749 – 1,684)

Tika veikta iepriekš noteiktā Einstein DVT un PE pētījumu rezultātu apkopotā analīze (sk. 7. tabulu).

7. tabula: Efektivitātes un drošuma rezultāti no apvienotās analīzes par III fāzes Einstein DVT un Einstein PE

Pētījuma populācija	8281 pacients ar akūtu simptomātisku DVT vai PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=4150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=4131
Simptomātiska recidivējoša VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomātiska PE un DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Letāla PE/nave, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	15 (0,4 %)	13 (0,3%)
Smaga vai klīniski nozīmīga neliela asiņošana	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Smagas asiņošanas notikumi	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoksaparin vismaz 5 dienas, pēc tam ar VKA un turpina lietot VKA

* < 0,0001 (līdzvērtīgums ar iepriekš noteiktu RA 1,75); RA: 0,886 (0,661 – 1,186)

Iepriekš noteiktais tīrais klīniskais ieguvums (primārais efektivitātes rādītājs plus smagi asiņošanas notikumi) apkopotajā analīzē tika ziņots ar RA 0,771 ((95 % TI: 0,614 – 0,967), nominālā p vērtība p = 0,0244).

Einstein Extension pētījumā (skatīt 8. tabulu) rivaroksabāns bija pārāks par placebo attiecībā uz primāro un sekundāro efektivitātes rādītāju. Primārajā drošuma iznākumā (smagas asiņošanas gadījumi) pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 20 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo bija skaitliski nenozīmīgi lielāks sastopamības biežums nekā placebo grupā. Sekundārajā drošuma iznākumā (smagas vai klīniski nozīmīgas nelielas asiņošanas gadījumi) pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 20 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo tika novērota lielāks sastopamības biežums.

8. tabula: III fāzes Einstein paplašinājuma pētījuma efektivitātes un drošuma rezultāti

Pētījuma populācija	1197 pacienti turpināja recidivējošas venozās tromboembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{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 DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Smagas asiņošanas notikumi	4 (0,7 %)	0 (0,0)
Klīniski nozīmīga neliela asiņošana	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā

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

Einstein Choice pētījumā (9. tabula) rivaroksabāns 20 mg un 10 mg bija pārāks par 100 mg acetilsalicilskābi attiecībā uz primāro efektivitātes rādītāju. Galvenais drošuma rādītājs (smagas asiņošanas gadījumi) bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 20 mg un 10 mg vienu reizi dienā, salīdzinot ar 100 mg acetilsalicilskābes.

9. tabula: III fāzes pētījuma Einstein Choice efektivitātes un drošuma rezultāti

Pētījuma populācija	3396 pacienti turpināja recidivējošas venozās tromboembolijas profilaksi		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā N=1107	Rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā N=1127	ASS 100 mg vienu reizi dienā N=1131
Ārstēšanas ilguma mediāna [interkvartilais diapazons]	349 [189–362] dienas	353 [190–362] dienas	350 [186–362] dienas
Simptomātiska recidivējoša VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Simptomātiska recidivējoša PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomātiska recidivējoša DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Simptomātiska atkārtota VTE, MI, insults vai ne-CNS sistēmiska embolija	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Smagas asiņošanas notikumi	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klīniski nozīmīga neliela asiņošana	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Simptomātiska atkārtota VTE vai smaga asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums)	23 (2,1 %) +	17 (1,5 %) ++	53 (4,7 %)

* < 0,001 (pārākums) rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā; RA=0,34 (0,20–0,59)

** < 0,001 (pārākums) rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASS 100 mg vienu reizi dienā; RA=0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASS 100 mg reizi dienā; RA=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nomināls)

++ Rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā salīdzinājumā ar ASS 100 mg reizi dienā; RA=0,32 (0,18–0,55), < 0,0001 (nomināls)

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neintervences, atklāts kohortu pētījums (XALIA) ar rezultātu, tostarp atkārtotas VTE, smagas asiņošanas un nāves, centrālu izvērtējumu. Pētījumā tika iekļauti 5142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabāna ilgtermiņa drošumu salīdzinājumā ar standarta antikoagulantu terapiju klīniskajā praksē.

Smagu asiņošanu, atkārtotu VTE un vispārējo mirstību rivaroksabāna lietošanas gadījumā bija attiecīgi 0,7 %, 1,4 % un 0,5 %. Pacientu sākotnējais raksturojums, tostarp vecums, vēža diagnoze un nieru darbības traucējumi, atšķīrās. Lai koriģētu izmērītās sākotnējās atšķirības, tika izmantota iepriekš noteiktā stratificētā analīze, taču, neskatoties uz to, rezultātus var ietekmēt nenoskaidrotie traucējošie faktori. Koriģētās RA, salīdzinot rivaroksabānu un standarta terapiju attiecībā uz smagu asiņošanu, atkārtotu VTE un mirstību jebkāda cēloņa dēļ, 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 klīniskajā praksē ir atbilstoši noteiktajam drošuma profilam šajā indikācijā.

Pēcregistrācijas periodā veiktajā neintervences pētījumā, kurā piedalījās vairāk nekā 40 000 pacientu no četrām valstīm, kuriem anamnēzē nav bijis vēzis, rivaroksabāns tika parakstīts DVT un PE ārstēšanai vai profilaksei. Simptomātisku/klīniski izteiktu VTE/tromboembolisko notikumu, kas izraisīja hospitalizāciju, biežums uz 100 pacientgadiem bija robežās no 0,64 (95 % TI 0,40–0,97) Apvienotajā Karalistē līdz 2,30 (95 % TI 2,11–2,51) Vācijā. Asiņošana, kas izraisīja hospitalizāciju, 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 un zarnu trakta asiņošanai, 0,44 (95 % TI 0,26–0,74) uroģenitālai asiņošanai un 0,41 (95 % CI 0,31–0,54) citiem asiņošanas veidiem.

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 ir augsts trombembolisko notikumu risks (pozitīvs rezultāts visās 3 antifosfolipīdu analizēs: gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan anti-bēta 2-glikoproteīna I antivielām). Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts pēc 120 pacientu iekļaušanas, jo rivaroksabāna grupā bija pārmērīgi daudz notikumu. Vidējais novērošanas periods bija 569 dienas. 59 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 20 mg rivaroksabāna (15 mg - pacienti ar kreatinīna klīrensu (CrCl) < 50 ml/min) un 61 pacients varfarīna grupā (INR 2,0-3,0). Trombemboliski notikumi radās 12 % pacientu, kuri tika randomizēti rivaroksabāna grupā (4 išēmiskie insulti un 3 miokarda infarkti). Pacientiem, kuri tika randomizēti varfarīna grupā, nenovēroja notikumus. Smaga asiņošana bija 4 pacientiem (7 %) rivaroksabāna grupā un 2 pacientiem (3 %) varfarīna grupā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par rivaroksabāna lietošanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās tromboembolisko notikumu profilaksē (informācija par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Rivaroksabāns ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) tiek sasniegta 2–4 stundas pēc tabletes lietošanas.

Rivaroksabāna 2,5 mg un 10 mg tabletes devas uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir gandrīz pilnīga, un perorālā biopieejamība ir augsta (80–100 %) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/ sāta stāvoklī. 2,5 mg un 10 mg devas lietošana kopā ar uzturu neietekmē rivaroksabāna AUC vai $C_{\max}$ 2,5 mg un 10 mg. Rivaroksabāna 2,5 mg un 10 mg mutē disperģējamās membrānas var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Rivaroksabāna farmakokinētika ir aptuveni lineāra, lietojot līdz apmēram 15 mg vienu reizi dienā. Lielākās devās rivaroksabāns uzrāda šķīšanas dēļ ierobežotu uzsūkšanos ar samazinātu biopieejamību un samazinātu absorbcijas ātrumu, palielinot devu. Tas ir izteiktāks tukšā dūšā nekā sāta stāvoklī. Rivaroksabāna farmakokinētikas variabilitāte ir mērena, ar starppersonu mainību (CV%) robežās no 30% līdz 40%, izņemot operācijas dienā un nākamajā dienā, kad ekspozīcijas variabilitāte ir augsta (70%).

Rivaroksabāna absorbcija ir atkarīga no tā atbrīvošanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Lietojot rivaroksabānu granulās, kas uzsūcas tievās zarnas proksimālajā daļā, tika novērota AUC un $C_{\max}$ samazināšanās par 29 % un 56 %, salīdzinot ar tablešu lietošanu. Ja uzsūkšanās vieta ir tievās zarnas distālā daļa vai augšupejošā zarna, rivaroksabāna ekspozīcija vēl vairāk samazinās. Tāpēc jāizvairās no rivaroksabāna ievadīšanas distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu absorbciju un ar to saistītu samazinātu rivaroksabāna iedarbību.

Bioekvivalence tika pierādīta mute disperģējamās membrānas zāļu formu salīdzinot ar tableti - 10 mg devu tukšā dūšā, kā arī 20 mg devu sāta stāvoklī.

Izkliede

Cilvēkiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta, aptuveni 92 % līdz 95 %, un piesaistīšanās galvenokārt ir seruma albumīnam. Izkliedes tilpums ir vidējs, V_{ss} ir aptuveni 50 litri.

Biotransformācija un eliminācija

No ievadītās rivaroksabāna devas aptuveni 2/3 sadalās metaboliskā ceļā, puse no šī daudzuma tiek izvadīta caur nierēm, bet otra puse — ar fecēm. Atlikusī 1/3 no lietotās devas tiek izdalīta tiešās nieru ekskrēcijas ceļā ar urīnu neizmainītas aktīvās vielas veidā, galvenokārt aktīvas nieru sekrēcijas ceļā.

Rivaroksabāns tiek metabolizēts no CYP3A4, CYP2J2 un CYP neatkarīgu mehānismu ceļā. Morfolinona daļas oksidatīvā degradācija un amīda saišu hidrolīze ir galvenie biotransformācijas posmi. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, rivaroksabāns ir transportproteīnu P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns) substrāts.

Neizmainīts rivaroksabāns ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez nozīmīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes. Tā kā rivaroksabāna sistēmiskais klīrenss ir aptuveni 10 l/h, to var klasificēt kā vielu ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc perorālas lietošanas elimināciju ierobežo absorbcijas ātrums. Rivaroksabāna eliminācija no plazmas notiek ar terminālo pusperiodu no 5 līdz 9 stundām jauniem pacientiem un ar terminālo pusperiodu no 11 līdz 13 stundām gados vecākiem pacientiem.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums

Klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētikā un farmakodinamikā starp vīriešu un sieviešu pacientiem netika novērotas.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem plazmas koncentrācija bija augstāka nekā jaunākiem pacientiem, vidējās AUC vērtības bija aptuveni 1,5 reizes augstākas, galvenokārt sakarā ar samazinātu (šķīstamo) kopējo un nieru klīrensu. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Dažādas ķermeņa masas kategorijas

Ļoti mazai un ļoti lielai ķermeņa masai (< 50 kg vai > 120 kg) bija tikai neliela ietekme uz rivaroksabāna koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25 %). Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Etniskās atšķirības

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

Aknu darbības traucējumi

Cirozes pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēti pēc Child Pugh- A) novēroja tikai nelielas izmaiņas rivaroksabāna farmakokinētikā (vidēji 1,2 reizes palielinājās rivaroksabāna AUC), kas bija gandrīz salīdzināmas ar atbilstošo veselo kontroles grupu. Cirozes pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēti pēc Child Pugh- B) vidējā rivaroksabāna AUC bija ievērojami palielinājusies 2,3 reizes salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesasaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem arī bija samazināta rivaroksabāna izdalīšanās caur nierēm, līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Nav datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

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

Rivaroksabāns ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tostarp pacientiem ar B un C cirozi pēc Child Pugh (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Tika novērota rivaroksabāna iedarbības palielināšanās korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, kas novērtēts 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 rivaroksabāna koncentrācija plazmā (AUC) palielinājās attiecīgi 1,4; 1,5 un 1,6 reizes. Atbilstošais farmakodinamiskās iedarbības palielinājums bija izteiktāks. Cilvēkiem ar viegliem, vidējiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija palielinājās attiecīgi 1,5; 1,9 un 2,0 reizes salīdzinājumā ar veselīgiem

brīvpaprātīgajiem; PT pagarināšanās palielinājās līdzīgi, attiecīgi 1,3; 2,2 un 2,4 reizes. Nav datu par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Sakarā ar augsto saistīšanos ar plazmas proteīniem rivaroksabāns, visticamāk, nav dializējams.

Lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min. Rivaroksabānu jālieto ar piesardzību pacientiem ar kreatinīna klīrensu 15–29 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētikas dati pacientiem

Pacientiem, kuri lieto rivaroksabānu VTE profilaksei 10 mg vienu reizi dienā, vidējā ģeometriskā koncentrācija (90 % prognozējamais intervāls) 2–4 stundas un apmēram 24 stundas pēc devas lietošanas (kas aptuveni atbilst maksimālajai un minimālajai koncentrācijai devas intervāla laikā) bija attiecīgi 101 (7–273) un 14 (4–51) µg/l.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība starp rivaroksabāna koncentrāciju plazmā un vairākiem FD mērķa kritērijiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) tika novērtēta pēc devu lietošanas plašā devu diapazonā (5–30 mg divas reizes dienā) lietošanas. Saistību starp rivaroksabāna koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti vislabāk aprakstīja $E_{(max)}$ modelis. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Atkarībā no izmantotajiem PT reaģentiem slīpne ievērojami atšķīrās. Lietojot Neoplastin PT, sākotnējais PT bija apmēram 13 s, un slīpne apmēram 3 līdz 4 s/(100 µg/l). FK/FD analīžu rezultāti II un III fāzē bija salīdzināmi ar datiem, kas iegūti par veselām personām. Pacientiem sākotnējo Xa faktoru un PT ietekmēja operācija, kas izraisīja koncentrācijas-PT slīpnes atšķirību starp dienu pēc operācijas un līdzsvara koncentrāciju.

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam primārās VTE profilakses indikācijai, nav pierādīta..

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienas devas toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un juvenilo toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novērotās blaknes galvenokārt bija saistītas ar rivaroksabāna pārmērīgu farmakodinamisko aktivitāti. Žurkām klīniski nozīmīgos iedarbības līmeņos tika novērota paaugstināta IgG un IgA koncentrācija plazmā.

Žurkām netika novērota ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar rivaroksabāna farmakoloģiskās iedarbības veidu (piemēram, hemorāģiskas komplikācijas). Klīniski nozīmīgās plazmas koncentrācijās novērota embriju un augļu toksicitāte (pēcimplantācijas zaudēšana, aizkavēta/paātrināta kaulu veidošanās, daudzi gaiši plankumi aknās) un palielināta bieži sastopamu malformāciju sastopamība, kā arī placentas izmaiņas.

Prenatālajā un postnatālajā pētījumā žurkām novērota pēcnācēju dzīvotspējas samazināšanās devās, kas bija toksiskas mātītēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze

Hipromeloze

Povidons K30

Makrogolglicerīna hidroksistearāts

Nātrija laurilsulfāts
Sukraloze
Maltodekstrīns
Sarkanais dzelzs oksīds
Piparmētru aromatizētājs
Trietilcitrāts
Glicerīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zāles jāuzglabā oriģinālajā iepakojumā, un šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katra mutē disperģējamā membrāna ir iepakota 4 slāņu lamināta iepakojumā (t.i., papīra/PET/Al/PE paciņā).

Iepakojuma lielums

10 mutē disperģējamās membrānas
30 mutē disperģējamās membrānas

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.

7 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numurs 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barselona),
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroksabāns Koanaa 15 mg Orodispersible films

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mutē šķīstošā plēve satur 15 mg rivaroksabāna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra orodispersible plēve satur 0,188 mg makrogolglicerola hidroksistearāta, skatīt 4.4. punktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. sadaļā.

3. FARMACEITISKĀ FORMA

Orodispersible plēve

Gaiši sarkana, taisnstūra formas, mutē šķīstošā plāna plēve. Katras plēves izmērs ir aptuveni 28 x 30 mm, *biezums – 0,080 mm*.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori, piemēram, sastrēguma sirds mazspēja, hipertensija, vecums ≥ 75 gadi, cukura diabēts, iepriekšējs insults vai pārejoša išēmiska lēkme.

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

Pediātriskā populācija

Venozās tromboembolijas (VTE) ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam un ar ķermeņa masu no 30 kg līdz 50 kg pēc sākotnējās parenterālās antikoagulantu terapijas vismaz 5 dienas.

Rivaroxaban Koanaa mutē disperģējamā membrānas nedrīkst parakstīt pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.

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.

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

Ja ir izlaista deva, pacientam nekavējoties jālieto Rivaroxaban Koanaa un nākamajā dienā jāturpina zāles lietot vienu reizi dienā, kā ieteikts. Devu nedrīkst dubultot tajā pašā dienā, lai kompensētu izlaisto devu.

DVT ārstēšana, PE ārstēšana un atkārtotas DVT un PE profilakse pieaugušajiem

Ieteicamā deva akūtas DVT vai PE sākotnējai ārstēšanai ir 15 mg divas reizes dienā pirmajās trīs nedēļās, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā turpmākai ārstēšanai un atkārtotas DVT un PE profilaksei.

Pacienti ar DVT vai PE, ko izraisījuši nozīmīgi pārejoši riska faktori (piemēram, neseno veikta liela operācija vai trauma), jāapsver īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši). Pacienti ar izraisītu DVT vai PE, kas nav saistīta ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, neizraisītu DVT vai PE vai atkārtotas DVT vai PE anamnēzi, jāapsver ilgāka terapija.

Ja ir indicēta ilgstoša atkārtotas DVT un PE profilakse (pēc vismaz 6 mēnešu terapijas DVT vai PE ārstēšanai), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacienti, kuriem atkārtotas DVT vai PE risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, pacientiem ar sarežģītām komorbiditātēm vai pacientiem, kuriem ir attīstījusies atkārtota DVT vai PE, ilgstoši lietojot Rivaroxaban Koanaa 10 mg vienu reizi dienā, jāapsver Rivaroxaban Koanaa 20 mg devas lietošana vienu reizi dienā.

Ārstēšanas ilgums un devas izvēle jāindividualizē pēc rūpīgas ārstēšanas ieguvumu un asiņošanas riska novērtēšanas (skatīt 4.4. punktu).

	Laika periods	Devu shēma	Kopējā dienas deva
Atkārtotas DVT un PE ārstēšana un profilakse	1.–21. diena	15 mg divas reizes dienā	30
	No 22. dienas	20 mg reizi dienā	20 mg
Atkārtotas DVT un PE profilakse	Pēc vismaz 6 mēnešu terapijas pabeigšanas DVT vai PE ārstēšanai	10 mg vienu reizi dienā vai 20 mg vienu reizi dienā	10 mg vai 20 mg

Ja 15 mg divas reizes dienā ārstēšanas fāzes laikā (1.–21. diena) ir izlaista deva, pacientam nekavējoties jālieto Rivaroxaban Koanaa, lai nodrošinātu 30 mg Rivaroxaban Koanaa uzņemšanu dienā. Šādā gadījumā var uzreiz lietot divas 15 mg mutē šķīstošas plēves. Nākamajā dienā pacientam jāturpina regulāra 15 mg divas reizes dienā uzņemšana, kā ieteikts.

Ja vienreiz dienā lietojamās zāles nav lietotas, pacientam nekavējoties jālieto Rivaroxaban Koanaa un nākamajā dienā jāturpina lietot zāles vienreiz dienā, kā ieteikts. Lai kompensētu izlaisto devu, devu nedrīkst dubultot tajā pašā dienā.

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse bērniem un pusaudžiem

Ārstēšana ar Rivaroxaban Koanaa bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jāuzsāk pēc sākotnējās parenterālās antikoagulantu terapijas vismaz 5 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devu bērniem un pusaudžiem aprēķina, pamatojoties uz ķermeņa masu.

- Ķermeņa masa no 30 līdz 50 kg: ieteicamā deva ir 15 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā. Šī ir maksimālā dienas deva.
- Ķermeņa masa 50 kg vai vairāk: ieteicamā deva ir 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā. Šī ir maksimālā dienas deva.

Rivaroxaban Koanaa mutē disperģējamā membrānas nedrīkst parakstīt pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.

Bērna ķermeņa masa jāuzrauga un deva regulāri jāpārskata. Tas ir nepieciešams, lai nodrošinātu terapeitiskās devas uzturēšanu. Deva jāpielāgo, pamatojoties tikai uz ķermeņa masas izmaiņām.

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

Ja ir izlaista deva, izlaistā deva jālieto pēc iespējas ātrāk pēc tam, kad tas ir pamanīts, bet tikai tajā pašā dienā. Ja tas nav iespējams, pacientam jāizlaiž deva un jāturpina lietot nākamo devu, kā norādīts. Pacients nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Pāreja no K vitamīna antagonistiem (VKA) uz Rivaroxaban Koanaa

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse:
VKA ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk ārstēšana ar Rivaroxaban Koanaa, ja starptautiskais normalizētais rādītājs (INR) ir $\leq 3,0$.
- DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE ārstēšana un recidīvu profilakse bērniem:
VKA ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk Rivaroxaban Koanaa terapija, ja INR ir $\leq 2,5$.

Pārejot no VKA uz Rivaroxaban Koanaa, INR vērtības pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas būs nepareizi paaugstinātas. INR nav piemērots Rivaroxaban Koanaa antikoagulantu aktivitātes novērtēšanai, tāpēc to nedrīkst izmantot (skatīt 4.5. punktu).

Pāreja no Rivaroxaban Koanaa uz K vitamīna antagonistiem (VKA)

Pārejot no Rivaroxaban Koanaa uz VKA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas risks. Pārejot uz citu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekama antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Rivaroxaban Koanaa var veicināt paaugstinātu INR.

Pacienti, kuri pāriet no Rivaroxaban Koanaa uz VKA, VKA jālieto vienlaikus, līdz INR ir $\geq 2,0$. Pārejas perioda pirmajās divās dienās jālieto standarta sākotnējā VKA deva, pēc tam VKA devu jāpielāgo atbilstoši INR testu rezultātiem. Kamēr pacienti lieto gan Rivaroxaban Koanaa, gan VKA, INR nedrīkst pārbaudīt agrāk kā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet pirms nākamās Rivaroxaban Koanaa devas. Pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas pārtraukšanas INR pārbaudi var veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt 4.5. un 5.2. punktu).

Pediatriskie pacienti:

Bērniem, kuri pāriet no Rivaroxaban Koanaa uz VKA, Rivaroxaban Koanaa jāturpina lietot 48 stundas pēc pirmās VKA devas. Pēc 2 dienu vienlaicīgas lietošanas pirms nākamās Rivaroxaban Koanaa devas jānosaka INR. Rivaroxaban Koanaa un VKA vienlaicīga lietošana jāturpina, līdz INR ir $\geq 2,0$. Pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas pārtraukšanas INR testu var veikt 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt iepriekš un 4.5. sadaļu).

Pāreja no parenterāliem antikoagulantiem uz Rivaroxaban Koanaa

Pieaugušajiem un bērniem, kuri pašlaik saņem parenterālus antikoagulantus, jāpārtrauc parenterālo antikoagulantu lietošana un jāsāk lietot Rivaroxaban Koanaa 0 līdz 2 stundas pirms nākamās plānotās parenterālā zāļu (piemēram, zema molekulas heparīna) devas vai brīdī, kad tiek pārtraukta nepārtraukta parenterālo zāļu (piemēram, intravenozā nefrakcionētā heparīna) lietošana.

Pāreja no Rivaroxaban Koanaa uz parenterāliem antikoagulantiem

Pārtrauciet Rivaroxaban Koanaa lietošanu un ievadiet pirmo parenterālo antikoagulantu devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Rivaroxaban Koanaa deva.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušie

Ierobežotie klīniskie dati par pacientiem ar smagu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta. Tāpēc Rivaroxaban Koanaa šiem pacientiem jālieto ar piesardzību. Lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. punktu).

Pacientiem ar vidēji smagu (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) vai smagu (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumu gadījumā piemēro šādas devas rekomendācijas:

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. punktu).
- DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un atkārtotas DVT un PE profilaksei: pacientiem pirmās 3 nedēļas jāārstē ar 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg vienu reizi dienā līdz 15 mg vienu reizi dienā, ja pacienta novērtētais asiņošanas risks pārsniedz atkārtotas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu ir balstīts uz farmakokinētisko modelēšanu un nav pētīts šajā klīniskajā situācijā (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. punktu).
Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, devas korekcija no ieteicamās devas nav nepieciešama.

Pacientiem ar vieglu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 5.2. punktu).

Bērni:

- Bērniem un pusaudžiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums 50–80 ml/min/1,73 m²): pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem un ierobežotiem datiem par bērniem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Bērniem un pusaudžiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxaban Koanaa lietošana nav ieteicama, jo klīniskie dati nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Rivaroksabāns Koanaa ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimībām, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tostarp pacientiem ar cirozi Child Pugh B un C stadijā (skatīt 4.3. un 5.2. punktu). Nav pieejami klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem.

Gados vecāki pacienti

Devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 5.2. punktu).

Kermeņa svars

Devas korekcija pieaugušajiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. punktu)

Pediatrijas pacientiem deva tiek noteikta atkarībā no ķermeņa svara.

Dzimums

Devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 5.2. punktu)

Pacienti, kuriem veic kardioversiju

Rivaroksabāna Koanaa lietošanu var uzsākt vai turpināt pacientiem, kuriem var būt nepieciešama kardioversija.

Transesofageālās ehokardiogrāfijas (TEE) vadītas kardioversijas gadījumā pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar antikoagulantiem, Rivaroxaban Koanaa ārstēšana jāuzsāk vismaz 4 stundas pirms kardioversijas, lai nodrošinātu atbilstošu antikoagulāciju (skatīt 5.1. un 5.2. punktu). Visiem pacientiem pirms kardioversijas jāpārliedz, ka pacients ir lietojis Rivaroxaban Koanaa atbilstoši norādījumiem. Lēmumi par ārstēšanas uzsākšanu un ilgumu jāpieņem, ņemot vērā noteiktās vadlīnijas par antikoagulantu lietošanu pacientiem, kuriem veic kardioversiju.

Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem veic PCI (perkutānu koronāro intervenci) ar stenta ievietošanu

Ir ierobežota pieredze ar samazinātu devu 15 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā (vai 10 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min)) papildus P2Y12 inhibitoram maksimāli 12 mēnešus pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem nepieciešama perorāla antikoagulācija un kuriem tiek veikta PCI ar stenta ievietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. punktu).

Pediatriskā populācija

Rivaroksabāna drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz < 18 gadiem nav pierādīta, lietojot pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu 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

Rivaroksabāna Koanaa 15 mg orodispersible plēves ir paredzētas lietošanai iekšķīgi un jālieto kopā ar ēdienu, ar vai bez ūdens (skatīt 5.2. punktu). Plēvei jāļauj izšķīst pacienta mutē, pirms to norīt kopā ar siekalām.

- Lai atvērtu paciņu, tā jātur ar īsāko malu uz augšu, kas ir atzīmēta ar bultiņu.
- Pēc tam paciņu jāatver, viegli atdalot abas daļas pie bultiņas atzīmes. Katru daļu jātur starp īkšķi un rādītājpirkstu, izmantojot vienu roku katrai daļai.
- Abas paciņas daļas jāplēš pretējos virzienos, līdz tās ir pilnībā atdalītas. Orodispersible plēve būs redzama un atradīsies uz vienas no paciņas pusēm.
- Orodispersible plēve jāizņem no paciņas ar sausām rokām un jāliek tieši uz mēles. Pacienta mutē nedrīkst būt nekāda saturs. Orodispersible plēve jālieto tūlīt pēc paciņas atvēršanas.

Svarīgi: Orodispersible plēvi nedrīkst apstrādāt ar mitrām rokām.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no 6.1. punktā minētajām palīgvielām.

Aktīva klīniski nozīmīga asiņošana.

Iedzīvojums vai stāvoklis, ja tiek uzskatīts par nozīmīgu risku smagas asiņošanas gadījumā. Tas var ietvert pašreizēju vai nesenu kuņģa-zarnu trakta čūlu, ļaundabīgu audzēju klātbūtni ar augstu asiņošanas risku, nesenu smadzeņu vai mugurkaula traumu, nesenu smadzeņu, mugurkaula vai acu operāciju, nesenu intrakraniālu asiņošanu, zināmas vai iespējamās barības vada varikozas vēnas, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.

Vienlaicīga ārstēšana ar jebkuriem citiem antikoagulantiem, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (UFH), zemu molekulmasu heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnukss utt.), perorālie antikoagulanti (varfarīns, dabigatransa eteksilāts, apiksabāns utt.), izņemot īpašos gadījumos, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. punktu) vai kad UFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas, lai uzturētu atvērtu centrālo venozo vai arteriālo katetru (skatīt 4.5. punktu).

Aknu slimības, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tostarp pacientiem ar Child Pugh B un C cirrozi (skatīt 5.2. punktu).

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzības pasākumi lietošanai

Visā ārstēšanas periodā ieteicama klīniskā uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asinsizplūduma risks

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, pacientiem, kuri lieto Rivaroxaban Koanaa, ir rūpīgi jānovēro asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot ar piesardzību gadījumos, kad ir paaugstināts asiņošanas risks. Ja rodas smaga asiņošana, Rivaroxaban Koanaa lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.9. punktu).

Klīniskajos pētījumos ilgstošas rivaroksabāna lietošanas laikā salīdzinājumā ar VKA lietošanu biežāk novēroja gļotādu asiņošanu (t.i., deguna asiņošanu, smaganu asiņošanu, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, dzimumorgānu un urīnceļu asiņošanu, tostarp patoloģisku maksts asiņošanu vai pastiprinātu menstruāciju) un anēmiju. Tādējādi papildus atbilstoši klīniskai uzraudzībai, hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskā pārbaude var būt noderīga, lai atklātu slēptas asiņošanas un noteiktu klīniski nozīmīgas asiņošanas apjomu, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu.

Vairākām pacientu apakšgrupām, kā norādīts zemāk, ir paaugstināts asiņošanas risks. Šiem pacientiem pēc ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jāuzrauga asiņošanas komplikāciju un anēmijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. punktu).

Jebkāda neizskaidrojama hemoglobīna vai asinsspiediena pazemināšanās ir iemesls asiņošanas vietas meklēšanai.

Lai gan ārstēšana ar rivaroksabānu neprasa regulāru ekspozīcijas monitoringu, rivaroksabāna līmeņa noteikšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu var būt noderīga izņēmuma gadījumos, kad informācija par rivaroksabāna ekspozīciju var palīdzēt pieņemt klīniskus lēmumus, piemēram, pārdozēšanas un neatliekamās ķirurģiskas ārstēšanas gadījumos (skatīt 5.1. un 5.2. punktu).

Pediatrijas populācija

Ir ierobežoti dati par bērniem ar cerebrālo vēnu un sinusu trombozi, kuriem ir CNS infekcija (skatīt 5.1. punktu). Pirms un rivaroksabāna terapijas laikā rūpīgi jāizvērtē asiņošanas risks.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem pacientiem ar smagu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) rivaroksabāna koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), kas var palielināt asiņošanas risku. Rivaroksabānu Koanaa jālieto ar piesardzību pacientiem ar kreatinīna klīrensu 15–29 ml/min. Lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. punktu).

Rivaroksabānu Koanaa jālieto ar piesardzību pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaikus lieto citus zāles, kas palielina rivaroksabāna koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. punktu). Rivaroksabāna Koanaa nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem ar vidēji smagu vai smagu nieru darbības traucējumu (glomerulārās filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²), jo nav pieejami klīniskie dati.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Rivaroxaban Koanaa nav ieteicams lietot pacientiem, kuri vienlaikus saņem sistēmisku ārstēšanu ar azola antimikotikām (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu un posakonazolu) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonaviru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori, tādēļ tās var palielināt rivaroksabāna koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var palielināt asiņošanas risku. Nav pieejami klīniskie dati par bērniem, kuri vienlaikus saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP 3A4 un P-gp inhibitoriem (skatīt 4.5. punktu).

Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), acetilsalicilskābi un trombocītu agregācijas

inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSRI) un serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNRI). Pacientiem, kuriem ir risks saslimt ar čūlainu kuņģa-zarnu trakta slimību, var apsvērt atbilstošu profilaktisku ārstēšanu (skatīt 4.5. punktu).

Citi hemorāģijas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiskie līdzekļi, rivaroksabāns nav ieteicams pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram:

- iedzimtiem vai iegūtiem asinsvadu traucējumiem
- nekontrolēta smaga arterālā hipertensija
- citas kuņģa-zarnu trakta slimības bez aktīvas čūlas, kas var potenciāli izraisīt asiņošanas komplikācijas (piemēram, iekaisīga zarnu slimība, ezofagīts, gastrīts un gastroezofageāla refluksa slimība)
- vaskulārā retinopātija
- bronhiektazijas vai plaušu asiņošanas anamnēze

Vēža pacienti

Pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem var būt vienlaikus paaugstināts asiņošanas un trombozes risks. Antitrombotiskās ārstēšanas individuālais ieguvums jāizsver pret asiņošanas risku pacientiem ar aktīvu vēzi atkarībā no audzēja atrašanās vietas, pretvēža terapijas un slimības stadijas. Audzēji, kas atrodas gremošanas vai urīnceļu traktā, ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku rivaroksabāna terapijas laikā.

Pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem, kuriem ir augsts asiņošanas risks, rivaroksabāna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. punktu).

Pacienti ar mākslīgām sirds vārstulēm

Rivaroksabānu nedrīkst lietot tromboprolifaksei pacientiem, kuriem nesen veikta transkatetera aortas vārstuļa aizstāšana (TAVR). Rivaroksabāna drošība un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protezēm; tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabāns nodrošina atbilstošu antikoagulāciju šai pacientu grupai. Šiem pacientiem ārstēšana ar Rivaroxaban Koanaa nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tieši iedarbojošos perorālos antikoagulantus (DOAC), tostarp rivaroksabānu, nav ieteicams lietot pacientiem ar trombozes anamnēzi, kuriem diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Jo īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (lupusa antikoagulants, antikardiolipīna antivielas un anti-beta 2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu atkārtotu trombotisku notikumu sastopamību salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem veic PCI ar stenta ievietošanu

Klīniskie dati ir pieejami no intervences pētījuma, kura galvenais mērķis bija novērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu, kuriem tiek veikta PCI ar stenta ievietošanu. Dati par efektivitāti šajā populācijā ir ierobežoti (skatīt 4.2. un 5.1. punktu). Nav pieejami dati par šādiem pacientiem ar insulta/pārejoša išēmiska insulta (TIA) anamnēzi.

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

Rivaroksabāns Koanaa nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētai heparīnai pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem var būt nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija, jo rivaroksabāna drošība un efektivitāte šādās klīniskās situācijās nav pierādīta.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai punkcija

Ja tiek izmantota neirāksuālā anestēzija (spināla/epidurāla anestēzija) vai spināla/epidurāla punkcija, pacientiem, kuriem tromboembolisko komplikāciju profilaksei tiek lietoti antitrombotiskie līdzekļi, pastāv risks attīstīties epidurālai vai spinālai hematomai, kas var izraisīt ilgstošu vai pastāvīgu paralīzi.

Šo komplikāciju risks var palielināties, ja pēc operācijas tiek izmantoti epidurālie katetri vai vienlaikus lietoti zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var palielināt arī traumatiska vai atkārtota epidurālā vai spinālā punkcija. Pacienti ir bieži jānovēro, lai konstatētu neiroloģisku traucējumu pazīmes un simptomus (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa disfunkcija). Ja tiek novērota neiroloģiska disfunkcija, nepieciešama steidzama diagnostika un ārstēšana. Pirms neirāksijas intervences ārstam jāapsver potenciālais ieguvums salīdzinājumā ar risku pacientiem, kuri saņem antikoagulantus, vai pacientiem, kuriem antikoagulanti tiks nozīmēti tromboprolifaksei. Nav klīniskas pieredzes par 15 mg rivaroksabana lietošanu šādās situācijās.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas saistīts ar rivaroksabāna un neirāksialās (epidurālās/spinālās) anestēzijas vai spinālās punkcijas vienlaicīgu lietošanu, jāņem vērā rivaroksabāna farmakokinētiskais profils. Epidurāla katetra ievietošana vai izņemšana vai lumbālā punkcija vislabāk veicama, ja rivaroksabana antikoagulanta iedarbība tiek novērtēta kā zema. Tomēr precīzs laiks, kad katram pacientam sasniedz pietiekami zemu antikoagulanta iedarbību, nav zināms, un tas jāapsver, ņemot vērā diagnostiskās procedūras steidzamību.

Epidurālā katetra izņemšanai, pamatojoties uz vispārējām PK īpašībām, pēc pēdējās rivaroksabana devas ievadīšanas jāpaiet vismaz 2x pusperiodam, t.i., vismaz 18 stundām jauniešiem un 26 stundām gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. punktu). Pēc katetra izņemšanas jāpaiet vismaz 6 stundām, pirms ievada nākamo rivaroksabana devu.

Ja rodas traumatiska punkcija, rivaroksabana ievadīšana jāatliek uz 24 stundām. Nav pieejami dati par neirāksialā katetra ievietošanas vai izņemšanas laiku bērniem, kuri lieto Rivaroxaban Koanaa. Šādos gadījumos jāpārtrauc rivaroksabana lietošana un jāapsver īslaicīgi darbojoša parenterāla antikoagulanta lietošana.

Devu rekomendācijas pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām iejaukšanām

Ja ir nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska iejaukšanās, Rivaroxaban Koanaa 15 mg lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms iejaukšanās, ja iespējams un pamatojoties uz ārsta klīnisko vērtējumu.

Ja procedūru nevar atlikt, palielinātais asiņošanas risks jāizvērtē, ņemot vērā ārstnieciskās iejaukšanās steidzamību.

Rivaroksabāna Koanaa lietošana jāatsāk pēc iespējas drīzāk pēc invazīvas procedūras vai ķirurģiskas iejaukšanās, ja klīniskā situācija to ļauj un ārstējošais ārsts ir konstatējis atbilstošu hemostāzi (skatīt 5.2. punktu).

Gados vecāki pacienti

Ar vecumu var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.2. punktu).

Dermatoloģiskas reakcijas

Pēc zāļu laišanas tirgū novērošanas periodā ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un DRESS sindromu, kas saistītas ar rivaroksabana lietošanu (skatīt 4.8. punktu). Šķiet, ka pacientiem vislielākais risks saslimt ar šīm reakcijām ir terapijas sākumā: vairumā gadījumu reakcija parādās pirmajās ārstēšanas nedēļās. Rivaroksabāna lietošana jāpārtrauc, tiklīdz parādās smags ādas izsitumi (piemēram, izplatīti, intensīvi un/vai ar pūslēm) vai jebkādi citi paaugstinātas jutības simptomi kopā ar glotādas bojājumiem.

Informācija par palīgvielām

Makrogolglicerolhidroksisterāts var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Šis zāļu līdzeklis satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, t. i., tas būtībā ir „bez nātrija”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citas mijiedarbības formas

Mijiedarbības pakāpe bērnu populācijā nav zināma. Zemāk minētie mijiedarbības dati ir iegūti pieaugušajiem, un bērnu populācijā jāņem vērā 4.4. sadaļā minētie brīdinājumi.

CYP3A4 un P-gp inhibitori

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā) vai ritonaviru (600 mg divas reizes dienā) izraisīja vidējā rivaroksabana AUC palielināšanos 2,6 reizes/2,5 reizes un vidējā rivaroksabana $C_{maksimālā}$, kā arī ievērojami palielinājās farmakodinamiskā iedarbība, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Tāpēc Rivaroxaban Koanaa lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaikus saņem sistēmisku ārstēšanu ar azola antimikotikām, piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu, vai HIV proteāzes inhibitoriem. Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori (skatīt 4.4. punktu).

Aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabana eliminācijas ceļiem, CYP3A4 vai P-gp, paredzams, mazāk palielina rivaroksabana koncentrāciju plazmā. Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas uzskatāms par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru, izraisīja vidējās rivaroksabāna AUC palielināšanos 1,5 reizes un $C_{(max)}$ palielināšanos 1,4 reizes. Mijiedarbība ar klaritromicīnu, visticamāk, nav klīniski nozīmīga vairumam pacientu, bet var būt potenciāli nozīmīga pacientiem ar augstu risku. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. punktu).

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja vidējā rivaroksabāna AUC un C_{max} palielināšanos 1,3 reizes. Mijiedarbība ar eritromicīnu, visticamāk, nav klīniski nozīmīga vairumam pacientu, bet var būt potenciāli nozīmīga pacientiem ar augstu risku. Pacientiem ar vieglu nieru darbības traucējumu eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja 1,8 reizes palielinājumu vidējā rivaroksabāna AUC un 1,6 reizes palielinājumu C_{max} salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu eritromicīns izraisīja vidējā rivaroksabāna AUC palielināšanos 2,0 reizes un $C_{(max)}$ palielināšanos 1,6 reizes salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna iedarbība papildina nieru darbības traucējumu iedarbību (skatīt 4.4. punktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), kas uzskatāms par vidēji stipru CYP3A4 inhibitoru, izraisīja vidējā rivaroksabana AUC palielināšanos 1,4 reizes un vidējā C_{max} palielināšanos 1,3 reizes. Mijiedarbība ar flukonazolu, visticamāk, nav klīniski nozīmīga vairumam pacientu, bet var būt potenciāli nozīmīga pacientiem ar augstu risku. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. punktu).

Ņemot vērā ierobežotos klīniskos datus par dronedarona lietošanu, vienlaikus lietot to kopā ar rivaroksabānu nav ieteicams.

Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg vienreizēja deva) un rivaroksabāna (10 mg vienreizēja deva) vienlaicīgas lietošanas novēroja papildus ietekmi uz anti-Xa faktora aktivitāti bez papildu ietekmes uz asins recēšanas testiem (PT, aPTT). Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabāna farmakokinētiku. Paaugstināta asiņošanas riska dēļ jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus tiek ārstēti ar jebkuriem citiem antikoagulantiem (skatīt 4.3. un 4.4. punktu).

NSPVS/trombocītu agregācijas inhibitori

Pēc rivaroksabana (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās. Tomēr atsevišķiem pacientiem var būt izteiktāka farmakodinamiskā reakcija.

Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas mijiedarbības novērotas, vienlaikus lietojot rivaroksabānu un 500 mg acetilsalicilskābes.

Klopidogrelam (300 mg sākuma deva, pēc tam 75 mg uzturošā deva) nebija farmakokinētiskas mijiedarbības ar rivaroksabānu (15 mg), bet daļai pacientu tika novērots nozīmīgs asiņošanas laika pagarinājums, kas nebija saistīts ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeni. Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus tiek ārstēti ar NPL (tostarp acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitoriem, jo šie zāļu līdzekļi parasti palielina asiņošanas risku (skatīt 4.4. punktu).

SSRI/SNRI

Tāpat kā citiem antikoagulantiem, pastāv iespēja, ka pacientiem var palielināties asiņošanas risks, ja vienlaikus lieto SSRI vai SNRI, jo ir ziņots par to ietekmi uz trombocītiem. Vienlaikus lietojot Rivaroxaban klīniskajā programmā, visās ārstēšanas grupās tika novērots skaitliski augstāks smagu vai nesmagu klīniski nozīmīgu asiņošanu gadījumu skaits.

Varfarīns

Pārejot no K vitamīna antagonista varfarīna (INR 2,0 līdz 3,0) uz rivaroksabānu (20 mg) vai no rivaroksabāna (20 mg) uz varfarīnu (INR 2,0 līdz 3,0) palielināja protrombīna laiku/INR (Neoplastin) vairāk nekā aditīvi (var novērot atsevišķas INR vērtības līdz 12), savukārt ietekme uz aPTT, faktora Xa aktivitātes inhibīciju un endogēno trombīna potenciālu bija aditīva.

Ja vēlaties pārbaudīt rivaroksabana farmakodinamisko ietekmi pārveides periodā, var izmantot anti-Xa faktora aktivitāti, PiCT un Heptest, jo šos testus neietekmēja varfarīns. Ceturtajā dienā pēc pēdējās varfarīna devas visi testi (ieskaitot PT, aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīciju un ETP) atspoguļoja tikai rivaroksabana ietekmi.

Ja vēlaties pārbaudīt varfarīna farmakodinamisko iedarbību pārveides periodā, INR mērījumu var izmantot rivaroksabana $C_{\text{minimālā koncentrācija brīdī}}$ (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana devas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Netika novērota farmakokinētiska mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabānu.

CYP3A4 induktori

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 induktoru rifampicīnu izraisīja aptuveni 50 % samazinājumu vidējā rivaroksabana AUC, vienlaikus samazinot tā farmakodinamisko iedarbību.

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli (*Hypericum perforatum*)) var arī izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tāpēc jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīgas lietošanas, ja vien pacients netiek rūpīgi novērots, lai konstatētu trombozes pazīmes un simptomus.

Citas vienlaicīgas terapijas

Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas mijiedarbības netika novērotas, vienlaikus lietojot rivaroksabānu kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), digoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors). Rivaroksabāns ne inhibē, ne inducē nekādas nozīmīgas CYP izoformas, piemēram, CYP3A4.

Laboratorijas parametri

Asins recēšanas parametri (piemēram, PT, aPTT, HepTest) tiek ietekmēti atbilstoši rivaroksabana darbības veidam (skatīt 5.1. punktu).

4.6 Auglība, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Rivaroksabana drošība un efektivitāte grūtniecēm nav pierādīta. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. punktu). Sakarā ar iespējamo reproduktīvo toksicitāti, iekšējo asiņošanas risku un pierādījumiem, ka rivaroksabans Koanaa šķērso placentu, Rivaroxaban Koanaa ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. punktu).

Sievietēm, kas var kļūt grūtnieces, ārstēšanās laikā ar rivaroksabānu jāizvairās no grūtniecības.

Zīdīšana

Rivaroksabana drošība un efektivitāte sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, nav pierādīta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem liecina, ka rivaroksabans izdalās ar pienu. Tāpēc Rivaroxaban Koanaa ir kontrindicēts zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. punktu). Jāpieņem lēmums par to, vai pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no ārstēšanas.

Auglība

Nav veikti īpaši pētījumi ar rivaroksabānu cilvēkiem, lai novērtētu ietekmi uz auglību. Pētījumā par vīriešu un sieviešu auglību žurkām ietekme netika novērota (skatīt 5.3. punktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot mehānismus

Rivaroksabāns Koanaa nelielā mērā ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot mehānismus. Ir ziņots par tādiem blakusparādībām kā sinkope (biežums: reti) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. punktu).

Pacientiem, kuriem novērotas šīs blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai darbot

4.8 Nevēlamas blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Rivaroksabana drošība ir novērtēta trīspadsmit galvenajos III fāzes pētījumos (skatīt 1. tabulu).

Kopumā 19 III fāzes pētījumos 69 608 pieaugušie pacienti un divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos 488 bērnu pacienti tika pakļauti rivaroksabana iedarbībai.

1. tabula: Pētījumā iesaistīto pacientu skaits, kopējā dienas deva un maksimālais ārstēšanas ilgums III fāzes pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem

Indikācija	Pacientu skaits*	Kopējā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
Venozās tromboembolijas (VTE) profilakse pieaugušajiem pacientiem, kuriem veic plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas	6097	10 mg	39 dienas
VTE profilakse pacientiem ar saslimšanām	3 997	10 mg	39 dienas
Dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse	6790	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 atkārtotās novēršana pilngadīgiem jaundzimušajiem un bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, pēc standarta antikoagulantu terapijas uzsākšanas	329	Pēc ķermeņa svara pielāgota deva, lai sasniegtu līdzīgu iedarbību kā pieaugušajiem, kurus ārstē no DVT ar 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā	12 mēneši
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru sirds vārstuļu defektiem	7750	20 mg	41 mēnesis

Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc ACS	10 225	5 mg vai 10 mg, attiecīgi, kopā ar ASA vai ASA kopā ar klopidoģrelu vai tiklopidīnu	31 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar CAD/PAD	18 244	5 mg kopā ar ASA vai 10 mg atsevišķi	47
	3256	5 mg vienlaikus ar citiem medikamentiem ar ASA	42 mēneši

*Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabāna devu

**No VOYAGER PAD pētījuma

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma rivaroksabānu, bija asiņošana (skatīt 4.4. iedaļu un „Atsevišķu blakusparādību apraksts” zemāk) (2. tabula). Visbiežāk ziņotās asiņošanas bija epistaksis (4,5 %) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8 %).

2. tabula: Asinsizplūdumu* un anēmijas gadījumu biežums pacientiem, kuri saņēma rivaroksabānu, pabeigtajos III fāzes pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem

Indikācija	Jebkāda asiņošana	Anēmija
Venozās tromboembolijas (VTE) profilakse pieaugušajiem pacientiem, kuriem veikta plānota gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas oper	6,8 % pacientu	5,9 % pacientu
Venozās tromboembolijas profilakse pacientiem ar saslimšanām pacientiem	12,6 % pacientu	2,1 % pacientu
DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	23 % pacientu	1,6 % pacientu
VTE ārstēšana un VTE atkārtotās profilakse pilngadīgiem jaundzimušajiem un bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, pēc standarta antikoagulantu terapijas uzsākšanas	39,5 % pacientu	4,6 % pacientu
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekšsirds fibrilāciju	28 uz 100 pacientu gadiem	2,5 uz 100 pacientu gadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc ACS	22 uz 100 pacientu gadiem	1,4 uz 100 pacientu gadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar CAD/PAD	6,7 uz 100 pacientu gadiem	0,15 uz 100 pacientu gadiem**
	8,38 uz 100 pacientiem gadiem #	0,74 uz 100 pacientiem gadiem*** #

* Visos rivaroksabāna pētījumos visi asiņošanas gadījumi tiek apkopoti, ziņoti un izvērtēti.

** COMPASS pētījumā anēmijas sastopamība ir zema, jo tika piemērota selektīva pieeja blakusparādību apkopošanai

***Tika piemērota selektīva pieeja blakusparādību apkopošanai.

No VOYAGER PAD pētījuma

Blakusparādību tabulu saraksts

Blakusparādību biežums, kas ziņots saistībā ar rivaroksabāna lietošanu pieaugušajiem un bērniem, ir apkopots 3. tabulā pēc orgānu sistēmu klasēm (MedDRA) un biežuma.

Sastopamības biežums ir definēts šādi:

ļoti bieži (≥ 1/10)

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
 retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)
 reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$)
 ļoti reti sastopamas ($< 1/10\ 000$)
 nav zināms (nav iespējams novērtēt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem)

3. tabula: Visas blakusparādības, kas ziņotas pieaugušajiem pacientiem III fāzes klīniskajos pētījumos vai pēc zāļu laišanas tirgū* un divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos ar bērniem

Bieži	Retāk	Retas	Ļoti reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Anēmija (ieskaitot attiecīgos laboratorijas rādītājus)	Trombocitoze (ieskaitot trombocītu skaita palielināšanos) ^A , trombocitopēnija			
Imūnsistēmas traucējumi				
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiska tūska		Anafilaktiskas reakcijas, tostarp anafilaktisks šoks	
Nervu sistēmas traucējumi				
Reibonis, galvassāpes	Smadzeņu un intrakraniāla asiņošana, sinkope			
Acu traucējumi				
Acu asiņošana (ieskaitot konjunktīvas asiņošanu)				
Sirds traucējumi				
	Tahikardija			
Asinsvadu traucējumi				
Hipotensija, hematoma				
Elpošanas, krūšu un mediastinālas sistēmas traucējumi				
Epistaksis, hemoptīze			Eozinofiliska pneimonija	
Gastrointestinālie traucējumi				
Smaganu asiņošana, gremošanas trakta asiņošana (ieskaitot taisnās zarnas asiņošanu), gremošanas trakta un vēdera sāpes, dispepsija, slikta dūša, aizcietējums ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un žultspūšļa traucējumi				
Transamināžu palielināšanās	Aknu darbības traucējumi,	Dzelte, konjugētā bilirubīna		

	bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs ^A , GGT līmeņa paaugstināšanās ^(A)	palielināšanās (ar vai bez vienlaicīgas ALT palielināšanās), holestāze, hepatīts (ieskaitot aknu šūnu bojājumu bojājums)		
Ādas un zemādas audu traucējumi				
Nieze (tostarp reti sastopami vispārējās niezes gadījumi), izsitumi, ekhimoze, ādas un zemādas asiņošana	Nātrene		Stevens-Johnson sindroms/toksiska epidermas nekrolīze, DRESS sindroms	
Muskuļu un skeleta sistēmas un saistaudu traucējumi				
Sāpes ekstremitātēs ^A	Hēmartroze	Muskuļu asiņošana		Kompartmenta sindroms, kas izraisīts ar asiņošanu
Nieru un urīnceļu traucējumi				
Urogenitālo ceļu asiņošana (ieskaitot hematūrija un menorāģija ^B), nieru darbības traucējumi (ieskaitot paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs paaugstināšanās, urīnvielas paaugstināšanās asinīs)				Nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja, kas rodas pēc asiņošanas, kas izraisa hipoperfūziju, Antikoagulantu izraisīta nefropātija
Vispārīgi traucējumi un reakcijas injekcijas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējās spēka un enerģijas samazināšanās (tostarp nogurums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tostarp nepatīkama sajūta)	Lokāls tūskas ^A		
Izmeklējumi				
	Palielināts LDH ^A , palielināta lipāze ^A , palielināta amilāze ^A			
Traumas, saindēšanās un procedūru komplikācijas				

Pēcprocedūras asiņošana (tostarp pēcoperācijas anēmija un brūces asiņošana) kontūzija, brūces sekrēcija ^A		Vaskulāra pseidoaneirisma ^C		
--	--	--	--	--

A: novērots VTE profilaksē pieaugušajiem pacientiem, kuriem veikta plānotā gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācija

B: novērots DVT, PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē, kas ir ļoti izplatīta sievietēm < 55 gadiem

C: novērots kā reti sastopams aterosklerotisku notikumu profilaksē pacientiem pēc ACS (pēc perkutānas koronārās intervences)

*Izvēlētos III fāzes pētījumos tika piemērota iepriekš noteiktā selektīvā pieeja blakusparādību apkopošanai. Pēc šo pētījumu analīzes blakusparādību sastopamība nepalielinājās un netika identificētas jaunas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Sakarā ar farmakoloģisko darbības veidu Rivaroxaban Koanaa lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu risku, ka var rasties slēptas vai atklātas asiņošanas no jebkura audu vai orgāna, kas var izraisīt pēcasiņošanas anēmiju. Pazīmes, simptomi un smagums (ieskaitot letālu iznākumu) atšķiras atkarībā no asiņošanas un/vai anēmijas vietas un pakāpes vai apjoma (skatīt 4.9. iedaļu „Asiņošanas ārstēšana”). Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (t. i., epistaksis, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, dzimumorgānu un urīnceļu asiņošana, tostarp patoloģiska maksts asiņošana vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija tika novērota biežāk ilgstošas rivaroksabāna lietošanas laikā salīdzinājumā ar VKA lietošanu. Tādējādi papildus atbilstoši klīniskai uzraudzībai, hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskā pārbaude var būt noderīga, lai atklātu slēptas asiņošanas un kvantitatīvi novērtētu klīniski nozīmīgas atklātas asiņošanas, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu. Asinsizplūdumu risks var palielināties noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar nekontrolētu smagu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. punktu „Hemorāģiskais risks”). Menstruālās asiņošanas var pastiprināties un/vai pagarināties.

Hemorāģiskas komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums, dispnoja un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos anēmijas dēļ ir novēroti sirds išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Ir ziņots par rivaroksabāna izraisītām komplikācijām, kas saistītas ar smagu asiņošanu, piemēram, kompartimenta sindromu un nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ vai antikoagulantu izraisītu nefropātiju. Tāpēc, novērtējot jebkura pacienta, kas saņem antikoagulantus, stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespēja.

Pediatriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse

Zāļu drošuma novērtējums bērniem un pusaudžiem ir veikts, pamatojoties uz datiem par drošumu, kas iegūti divos II fāzes un vienā III fāzes atklātos, aktīvi kontrolētos pētījumos pediatriskās populācijas pacientiem vecumā no dzimšanas līdz 18 gadiem. Rivaroksabāna un salīdzinājuma zāļu drošuma rezultāti dažādās pediatrisko pacientu vecuma grupās kopumā bija līdzvērtīgi. Kopumā 412 bērniem un pusaudžiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu, drošuma profils bija līdzīgs pieaugušo populācijā novērotajam un neatšķīrās visās vecuma apakšgrupās, lai gan novērtējums ir ierobežots nelielā pacientu skaita dēļ.

Pediatriskiem pacientiem biežāk nekā pieaugušajiem 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 %), bilirubīna palielināšanos (bieži, 1,5 %) un konjugētā bilirubīna palielināšanos (retāk, 0,7 %). Pusaudžiem pēc menstruālās asiņošanas sākuma menorāģija

novērota tikpat bieži kā pieaugušo populācijā - 6,6 % (bieži). Trombocitopēnija, kas novērota pēcreģistrācijas pieredzē pieaugušajiem, klīniskajos pediatrikās populācijas pētījumos bija bieži (4,6 %). Nevēlamās blakusparādības pediatrikajiem pacientiem galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Pēc zāļu reģistrācijas ir svarīgi ziņot par iespējamām blakusparādībām. Tas ļauj turpināt uzraudzīt zāļu lietderības un riska attiecību. Veselības aprūpes speciālistiem lūdzam ziņot par jebkurām iespējamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto valsts ziņošanas sistēmu.

4.9 Pārdozēšana

Pieaugušajiem ir ziņots par retām pārdozēšanas gadījumiem līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas komplikācijas vai citas blakusparādības (skatīt sadaļu „Asiņošanas ārstēšana”). Par bērniem pieejamie dati ir ierobežoti. Sakarā ar ierobežoto absorbciju pieaugušajiem, lietojot 50 mg rivaroksabāna vai lielākas devas, kas pārsniedz terapeitisko devu, nav sagaidāms maksimālais efekts bez turpmākas vidējās plazmas koncentrācijas palielināšanās, tomēr par bērniem, lietojot devas, kas pārsniedz terapeitisko devu, dati nav pieejami.

Pieejams specifisks pretlīdzeklis (andeksanets alfa), kas antagonizē rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību pieaugušajiem, bet nav apstiprināts lietošanai bērniem (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

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

Asinsizplūduma ārstēšana

Ja pacientam, kas lieto rivaroksabānu, rodas asiņošanas komplikācijas, nākamā rivaroksabāna devas lietošana jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši situācijai. Rivaroksabāna pusperiods pieaugušajiem ir aptuveni 5 līdz 13 stundas. Pusperiods bērniem, kas aprēķināts, izmantojot populācijas farmakokinētiskās (popPK) modelēšanas metodes, ir īsāks (skatīt 5.2. punktu). Ārstēšana jāindividualizē atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Vajadzības gadījumā var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas epistaksis gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanas kontroles procedūrām, šķidruma aizstāšanu un hemodinamisko atbalstu, asins produktus (sasaldētas sarkano asins šūnu koncentrātu vai svaigu saldētu plazmu, atkarībā no saistītās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītus.

Ja asiņošanu nevar kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoriem pretlīdzekļa (andeksaneta alfa) ievadīšana, kas antagonizē rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību, vai specifiska prokoagulanta, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PCC), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APCC) vai rekombinanta VIIa faktora (r-FVIIa), ievadīšana. Tomēr pašlaik klīniskā pieredze ar šo zāļu lietošanu pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem rivaroksabānu, ir ļoti ierobežota. Ieteikums ir balstīts arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Atkārtota rekombinētā VIIa faktora devas lietošana ir jāapsver un jāitirē atkarībā no asiņošanas uzlabojuma. Atkarībā no vietējās pieejamības, smagas asiņošanas gadījumā ir jāapsver konsultācija ar koagulācijas speciālistu (skatīt 5.1. punktu).

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns ietekmētu rivaroksabāna antikoagulantu aktivitāti. Pieredze ar traneksamīnskābi ir ierobežota, bet pieredze ar aminokaprnskābi un aprotinīnu pieaugušajiem, kuri lieto rivaroksabānu, nav vispār. Nav pieredzes par šo līdzekļu lietošanu bērniem, kuri lieto rivaroksabānu. Nav ne zinātnisku pamatojumu, ne pieredzes par sistēmiskā hemostatiskā desmopresīna lietošanu pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu. Sakarā ar augsto saistīšanos ar plazmas proteīniem nav sagaidāms, ka rivaroksabāns būtu dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Rivaroksabāns ir ļoti selektīvs tiešais Xa faktora inhibitors ar bioloģisko pieejamību pēc perorālas lietošanas. Xa faktora inhibīcija

Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins recēšanas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, inhibējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabāns neinhibē trombīnu (aktivizēto II faktoru) un nav pierādīta ietekme uz trombocītiem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem novērota devas atkarīga faktora Xa aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabāns ietekmē protrombīna laiku (PT) devas atkarīgā veidā, kas ir cieši saistīts ar plazmas koncentrāciju (r vērtība ir 0,98), ja analīzei izmanto Neoplastin. Citi reaģenti sniegtu atšķirīgus rezultātus. PT rādījums jāizsaka sekundēs, jo INR ir kalibrēts un validēts tikai kumarīnam un to nevar izmantot citiem antikoagulantiem.

Pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT (Neoplastin) 5/95 percentiles 2–4 stundas pēc tablešu lietošanas (t. i., maksimālās iedarbības brīdī) 15 mg rivaroksabāna divas reizes dienā bija no 17 līdz 32 sekundēm, bet 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā — no 15 līdz 30 sekundēm. Minimālajā koncentrācijā (8–16 stundas pēc tabletes ieņemšanas) 5/95 percentiles 15 mg divas reizes dienā bija no 14 līdz 24 sekundēm, bet 20 mg vienu reizi dienā (18–30 stundas pēc tabletes ieņemšanas) — no 13 līdz 20 sekundēm.

Pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuri saņēma rivaroksabānu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, 5/95 percentiles PT (Neoplastin) 1–4 stundas pēc tabletes ieņemšanas (t. i., maksimālās iedarbības brīdī) pacientiem, kuri tika ārstēti ar 20 mg vienu reizi dienā, bija no 14 līdz 40 sekundēm, bet pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu, kuri tika ārstēti ar 15 mg vienu reizi dienā, bija no 10 līdz 50 sekundēm. Minimālajā koncentrācijā (16–36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 percentiles pacientiem, kuri tika ārstēti ar 20 mg vienu reizi dienā, bija no 12 līdz 26 sekundēm, bet pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu, kuri tika ārstēti ar 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sekundēm.

Klīniskā farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabāna farmakodinamikas atgriezeniskumu veseliem pieaugušajiem (n = 22) tika novērtēta divu dažādu PCC veidu (3 faktoru PCC (II, IX un X faktori) un 4 faktoru PCC (II, VII, IX un X faktori)) vienreizējas devas (50 IU/kg) ietekme. 3 faktoru PCC samazināja vidējās Neoplastin PT vērtības aptuveni par 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar aptuveni 3,5 sekunžu samazinājumu, kas novērots ar 4 faktoru PCC. Pretstatā tam 3 faktoru PCC kopumā bija lielāka un ātrāka ietekme uz endogēnās trombīna veidošanās izmaiņu atgriezenisko ietekmi nekā 4 faktoru PCC (skatīt 4.9. punktu).

Aktivētā daļējā tromboplastīna laiks (aPTT) un HepTest arī pagarinās atkarībā no devas, tomēr tos neiesaka izmantot rivaroksabāna farmakodinamiskās iedarbības novērtēšanai. Klīniskajā praksē nav nepieciešams uzraudzīt koagulācijas parametrus ārstēšanas laikā ar rivaroksabānu.

Tomēr, ja tas ir klīniski indicēts, rivaroksabāna līmeni var noteikt ar kalibrētiem kvantitatīviem anti-Xa faktora testiem (skatīt 5.2. punktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem PT (ar neoplastīna reaģentu), aPTT un anti-Xa tests (ar kalibrētu kvantitatīvo testu) parāda 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 nepieciešams veikt regulāru koagulācijas rādītāju novērošanu klīniskās ārstēšanas laikā ar rivaroksabānu. Tomēr, ja tas ir klīniski indicēts, rivaroksabāna koncentrāciju var noteikt ar kalibrētiem kvantitatīviem anti-Xa faktora testiem

mcg/l (skatīt 5.2. apakšpunktā 13. tabulu, kurā norādītas novērotās rivaroksabāna koncentrācijas plazmā bērniem). Ja anti-Xa tests tiek izmantots, lai noteiktu rivaroksabāna koncentrāciju plazmā bērniem, jāņem vērā kvantitatīvās noteikšanas apakšējā robeža. Nav noteikts efektivitātes vai drošuma sliekšnis.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu

Rivaroksabāna klīniskā programma tika izstrādāta, lai pierādītu rivaroksabāna efektivitāti insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu.

Galvenajā dubultmaskētajā pētījumā ROCKET AF 14 264 pacienti tika iekārtoti divās grupās, kas lietoja 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min), vai grupā, kas lietoja varfarīnu, kura deva tika titrēta līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons 2,0–3,0). Ārstēšanas laika mediāna bija 19 mēneši, un kopējais ārstēšanas ilgums bija līdz 41 mēnesim.

34,9 % pacientu tika ārstēti ar acetilsalicilskābi un 11,4 % tika ārstēti ar III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem, tostarp amiodaronu.

Rivaroksabāns bija līdzvērtīgs varfarīnam pēc primārā saliktā mērķa kritērija – insulta un ne-CNS sistēmiskas embolijas. Protokolam atbilstošajā ārstēto pacientu populācijā insults vai sistēmiska embolija radās 188 pacientiem, kuri lietoja rivaroksabānu (1,71 % gadā), un 241 pacientam, kuri lietoja varfarīnu (2,16 % gadā) (RA 0,79; 95 % TI, 0,66–0,96; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam). No visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja atbilstoši ārstēšanai paredzētajai pacientu (*intention-to-treat*, ITT) populācijai, primārie notikumi radās 269 pacientiem, kuri lietoja rivaroksabānu (2,12 % gadā), un 306 pacientiem, kuri lietoja varfarīnu (2,42 % gadā) (RA 0,88; 95 % TI, 0,74–1,03; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam; $p = 0,117$ pārākumam). Sekundāro mērķa kritēriju, kas hierarhiskā secībā vērtēti ITT analizē, rezultāti ir parādīti 4. tabulā.

Starp varfarīna grupas pacientiem INR vērtības bija terapeitiskā diapazona robežās (2,0 līdz 3,0) vidēji 55 % no laika (mediāna, 58 %; starpkvartīļu diapazons no 43 līdz 71). Rivaroksabāna iedarbība neatšķīrās centra TTR līmenī (*Time in Target* laiks mērķa INR diapazonā no 2,0 līdz 3,0) vienāda lieluma kvartilēs ($p = 0,74$ mijiedarbībai). Augstākajā kvartilē atbilstoši centram riska attiecība (RA), rivaroksabānu salīdzinot ar varfarīnu bija 0,74 (95 % TI, 0,49–1,12).

Galvenā drošuma iznākuma (smagas un mazāk smagas klīniski nozīmīgas asiņošanas notikumi) sastopamības rādītāji abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi (skatīt 5. tabulu).

4. tabula. Efektivitātes rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Pētījuma populācija	ITT analīze par efektivitāti pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (100 pacientgados)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (100 pacientgados)	RA (95 % TI) p-vērtība, pārākuma tests
Insults un sistēmiska embolija, kas nav saistīta ar CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0
Insults, sistēmiska embolija, kas nav saistīta ar centrālo nervu sistēmu, un vaskulāra nāve	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Insults, sistēmiska embolija,	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03)

kas nav saistīta ar centrālo nervu sistēmu, vaskulāra nāve un miokarda infarkts			0,158
Insults	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0,221
Sistēmiska embolija, kas nav saistīta ar centrālo nervu sistēmu	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 priekškambaru fibrilāciju^{a)}		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacienti ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu) Notikumu biežums (100 pacientgados)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (100 pacientgados)	RA (95 % TI) p-vērtība
Smagas un mazāk smagas klīniski nozīmīgas asiņošanas notikumi	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Smagas asiņošanas notikumi	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 orgāna 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 līmeņa pazemināšanās*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
2 vai vairāk vienību eritrocītu vai pilnasiņu * pārliešana	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Mazāk smagas klīniski nozīmīgas asiņošanas notikumi	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Jebkāda cēloņa mirstība	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) Drošuma populācija, saņem ārstēšanu

* Nomināli nozīmīgs

Papildus III fāzes ROCKET AF pētījumam tika veikts prospektīvs, vienas grupas, pēcreģistrācijas, neintervences, atklāts kohortas pētījums (XANTUS) ar centrālu rezultātu, ieskaitot tromboembolisko notikumu un smagas asiņošanas, izvērtējumu. 6704 pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu tika iesaistīti insulta un ne-centrālās nervu sistēmas (CNS) sistēmiskās embolijas profilaksē klīniskajā praksē. Pētījumā XANTUS vidējais CHADS₂ rādītājs bija 1,9 un HAS-BLED rādītājs bija 2,0, salīdzinot ar vidējo CHADS₂ un HAS-BLED rādītāju attiecīgi 3,5 un 2,8 pētījumā ROCKET AF. Smagas asiņošanas gadījumi tika novēroti 2,1 gadījumā uz 100 pacientgadiem. Letāla asiņošana ziņota 0,2 gadījumos uz 100 pacientgadiem, bet intrakraniāla asiņošana – 0,4 gadījumā uz 100 pacientgadiem. Par insultu vai sistēmiska embolija, kas nav saistīta ar CNS, tika ziņots 0,8 gadījumos uz 100 pacientgadiem.

Šie novērojumi klīniskajā praksē ir atbilstoši noteiktajam drošuma profilam šai indikācijai.

Pēc reģistrācijas veiktajā neintervencionālajā pētījumā, kurā piedalījās vairāk nekā 162 000 pacientu no četrām valstīm, rivaroksabāns tika parakstīts insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju. Išēmiskā insulta gadījumu biežums bija 0,70 (95 % CI 0,44–1,13) uz 100 pacientu gadiem. Asinsizplūdumi, kas izraisīja hospitalizāciju, notika ar saslimstības rādītājiem uz 100 pacientu gadiem 0,43 (95 % CI 0,31–0,59) intrakraniāliem asinsizplūdes, 1,04 (95 % CI 0,65–1,66) gastrointestināliem asinsizplūdes, 0,41 (95 % CI 0,31–0,53) urogenitālās asiņošanas gadījumā un 0,40 (95 % CI 0,25–0,65) citu asiņošanas gadījumu skaits.

Pacienti, kuriem veikta kardioversija

Prospektīvs, randomizēts, atklāts, daudzcentru, izpētes pētījums ar aklo gala punktu novērtējumu (X-VERT) tika veikts 1504 pacientiem (kas iepriekš nav lietojuši perorālos antikoagulantus un ir iepriekš ārstēti) ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem bija plānota kardioversija, lai salīdzinātu rivaroksabānu ar devu pielāgotu VKA (randomizēts 2:1) sirds un asinsvadu notikumu profilaksei. Tika izmantotas TEE vadītas (1–5 dienu iepriekšēja ārstēšana) vai konvencionālas kardioversijas (vismaz trīs nedēļu iepriekšēja ārstēšana) stratēģijas. Primārais efektivitātes rādītājs (visi insulta gadījumi, pārejoša išēmiska lēkme, sistēmiska embolija, kas nav saistīta ar CNS, miokarda infarkts (MI) un sirds un asinsvadu nāve) tika novērots 5 (0,5 %) pacientiem rivaroksabāna grupā (n = 978) un 5 (1,0 %) pacientiem VKA grupā (n = 492; RR 0,50; 95 % CI 0,15–1,73; modificēta ITT populācija). Galvenais drošības rādītājs (smaga asiņošana) tika novērots 6 (0,6 %) un 4 (0,8 %) pacientiem rivaroksabāna (n = 988) un VKA (n = 499) grupā (RR 0,76; 95 % CI 0,21–2,67; drošības populācija). Šis izpētes pētījums parādīja, ka rivaroksabāna un VKA ārstēšanas grupas ir salīdzināmas efektivitātes un drošības ziņā kardioversijas gadījumā.

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

Tika veikts randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums (PIONEER AF-PCI) ar 2124 pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stenta ievietošanu primāras aterosklerotiskas saslimšanas dēļ, lai salīdzinātu divu rivaroksabāna režīmu un viena VKA režīma drošumu. Pacienti tika randomizēti 1:1:1 proporcijā kopējai 12 mēnešu terapijai. Pacienti ar insulta vai TIA anamnēzi tika izslēgti.

1. grupa saņēma rivaroksabānu 15 mg vienu reizi dienā (10 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min) plus P2Y₁₂ inhibitoru. 2. grupa saņēma rivaroksabānu 2,5 mg divas reizes dienā plus DAPT (duāla antitrombotisku terapiju, t.i., klopidoģrelu 75 mg [vai alternatīvu P2Y₁₂ inhibitoru] plus zemu devu acetilsalicilskābi [ASA]) 1, 6 vai 12 mēnešus, pēc tam rivaroksabānu 15 mg (vai 10 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min) vienu reizi dienā plus zemu devu ASA. 3. grupa saņēma devu pielāgotu VKA plus DAPT 1, 6 vai 12 mēnešus, pēc tam devu pielāgotu VKA plus zemu devu ASA.

Primārais drošības galarezultāts, klīniski nozīmīgi asiņošanas gadījumi, tika novēroti 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) un 167 (24,0 %) pacientiem 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā, attiecīgi (HR 0,59; 95 % CI 0,47–0,76; p<0,001 un HR 0,63; 95 % CI 0,50–0,80; p<0,001). Sekundārais galarezultāts (sirds un asinsvadu notikumu kopums — sirds un asinsvadu nāve, MI vai insults) tika novērots attiecīgi 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) un 36 (5,2 %) pacientiem 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā. Katrs no rivaroksabāna režīmiem parādīja nozīmīgu klīniski nozīmīgu asiņošanas gadījumu samazinājumu salīdzinājumā ar VKA režīmu pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stenta ievietošanu.

PIONEER AF-PCI galvenais mērķis bija novērtēt drošumu. Dati par efektivitāti (ieskaitot tromboemboliskos notikumus) šajā populācijā ir ierobežoti.

DVT, PE ārstēšana un atkārtotas DVT un PE profilakse

Rivaroksabāna klīniskā programma tika izstrādāta, lai pierādītu rivaroksabāna efektivitāti akūtas DVT un PE sākotnējā un turpinātā ārstēšanā un atkārtotas saslimšanas profilaksē.

Četrās randomizētās kontrolētās III fāzes klīniskās pētījumos (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension un Einstein Choice) tika pētīti vairāk nekā 12 800 pacienti, un papildus tika veikta iepriekš

definēta Einstein DVT un Einstein PE pētījumu apvienotā analīze. Kopējais ārstēšanas ilgums visos pētījumos bija līdz 21 mēnesim.

Einstein DVT pētījumā tika izpētīti 3449 pacienti ar akūtu DVT, lai ārstētu DVT un novērstu atkārtotu DVT un PE (pacienti ar simptomātisku PE tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā sprieduma.

Akūtas DVT sākotnējai 3 nedēļu ārstēšanai divas reizes dienā tika lietots 15 mg rivaroksabāns. Pēc tam tika lietots 20 mg rivaroksabāns vienu reizi dienā.

Einstein PE pētījumā tika pētīti 4832 pacienti ar akūtu PE, lai novērtētu PE ārstēšanu un atkārtotas DVT un PE profilaksi. Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā sprieduma.

Akūtas PE sākotnējai ārstēšanai trīs nedēļas divas reizes dienā tika lietots 15 mg rivaroksabāns. Pēc tam tika lietots 20 mg rivaroksabāns vienu reizi dienā.

Gan Einstein DVT, gan Einstein PE pētījumā salīdzinošā ārstēšanas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas kombinācijā ar K vitamīna antagonistu, līdz PT/INR sasniedza terapeitisko diapazonu ($\geq 2,0$). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonistu, kura devu pielāgoja, lai PT/INR vērtības saglabātu terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

Einstein Extension pētījumā tika pētīti 1197 pacienti ar DVT vai PE, lai novērstu atkārtotu DVT un PE. Ārstēšanas ilgums bija papildu 6 vai 12 mēneši pacientiem, kuri bija pabeiguši 6 līdz 12 mēnešu ārstēšanu venozās tromboembolijas gadījumā atkarībā no pētnieka klīniskā sprieduma. Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā tika salīdzināts ar placebo.

Einstein DVT, PE un Extension izmantoja tos pašus iepriekš noteiktos primāros un sekundāros efektivitātes rezultātus. Primārais efektivitātes rezultāts bija simptomātiska atkārtota VTE, kas definēta kā atkārtotas DVT vai letālas vai neletālas PE kombinācija. Sekundārais efektivitātes rezultāts tika definēts kā atkārtotas DVT, neletālas PE un vispārējās mirstības kombinācija.

Einstein Choice pētījumā tika pētīti 3396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6–12 mēnešu antikoagulantu ārstēšanu, lai novērstu letālu PE vai neletālu simptomātisku atkārtotu DVT vai PE. Pacienti ar indikācijām turpināt terapeitisko antikoagulantu lietošanu tika izslēgti no pētījuma. Ārstēšanas ilgums bija līdz 12 mēnešiem atkarībā no individuālās randomizācijas datuma (mediana: 351 diena). Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā un rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā tika salīdzināts ar acetilsalicilskābi 100 mg vienu reizi dienā. Primārais efektivitātes rādītājs bija simptomātiska atkārtota VTE, kas definēta kā atkārtota DVT vai letāla vai neletāla PE kombinācija.

Einstein DVT pētījumā (sk. 6. tabulu) tika pierādīts, ka rivaroksabāns nav mazāk efektīvs nekā enoksaparīns/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes rādītāju ($p < 0,0001$ (mazākās efektivitātes tests); HR: 0,680 (0,443–1,042), $p=0,076$ (pārākuma tests)). Iepriekš noteiktā tīrā klīniskā ieguvuma (primārais efektivitātes rādītājs plus smagi asiņošanas gadījumi) HR bija 0,67 (95 % CI: 0,47–0,95), nominālā p vērtība $p=0,027$) par labu rivaroksabanam. INR vērtības bija terapeitiskajā diapazonā vidēji 60,3 % no laika vidējā ārstēšanas ilguma 189 dienu laikā un 55,4 %, 60,1 % un 62,8 % no laika attiecīgi 3, 6 un 12 mēnešu paredzētajā ārstēšanas ilguma grupās. Enoxaparin/VKA grupā nebija skaidras saistības starp vidējo centra TTR (laiks mērķa INR diapazonā 2,0–3,0) līmeni vienāda lieluma tercilēs un atkārtotas VTE sastopamību ($P=0,932$ mijiedarbībai). Augstākajā tercilē saskaņā ar centru HR ar rivaroksabānu salīdzinājumā ar varfarīnu bija 0,69 (95 % CI: 0,35–1,35).

Primārā drošības iznākuma (smagi vai klīniski nozīmīgi nesmagas asiņošanas gadījumi), kā arī sekundārā drošības iznākuma (smagi asiņošanas gadījumi) sastopamības rādītāji abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

6. tabula: III fāzes Einstein DVT pētījuma efektivitātes un drošības rezultāti

Pētījuma populācija	3449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=1731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=1718
Simptomātiska atkārtota VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptomātiska atkārtota PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptomātiska atkārtota DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1 %)	0
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Smaga vai klīniski nozīmīga nesmagā asiņošana	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Smagas asiņošanas gadījumi	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- a) Rivaroksabāns 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā
b) Enoxaparin vismaz 5 dienas, pārklājoties ar VKA un pēc tam turpinot lietot VKA
* $p < 0,0001$ (ne mazāka efektivitāte nekā iepriekš noteiktā HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (pārākums)

Einstein PE pētījumā (sk. 7. tabulu) tika pierādīts, ka rivaroksabāns nav mazāk efektīvs nekā enoksaparīns/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes rādītāju ($p=0,0026$ (mazākuma tests); HR: 1,123 (0,749–1,684)). Iepriekš noteiktā tūrā klīniskā ieguvuma (primārais efektivitātes rādītājs plus smagi asiņošanas gadījumi) HR bija 0,849 (95 % CI: 0,633–1,139), nominālā p vērtība $p = 0,275$). INR vērtības bija terapeitiskajā diapazonā vidēji 63 % no laika vidējā ārstēšanas ilguma 215 dienu laikā un 57 %, 62 % un 65 % no laika attiecīgi 3, 6 un 12 mēnešu paredzētajā ārstēšanas ilguma grupās. Enoxaparin/VKA grupā nebija skaidras saistības starp vidējo centra TTR (laiks mērķa INR diapazonā 2,0–3,0) līmeni vienāda lieluma tercilēs un atkārtotas VTE sastopamību () ($p=0,082$ mijiedarbībai). Augstākajā tercilē saskaņā ar centru HR ar rivaroksabānu salīdzinājumā ar varfarīnu bija 0,642 (95 % CI: 0,277–1,484).

Primārā drošības iznākuma (smagi vai klīniski nozīmīgi nesmagas asiņošanas gadījumi) sastopamības rādītāji bija nedaudz zemāki rivaroksabāna ārstēšanas grupā (10,3 % (249/2412)) nekā enoksaparīna/VKA ārstēšanas grupā (11,4 % (274/2405)). Sekundārā drošības rādītāja (smagas asiņošanas gadījumi) sastopamība bija zemāka rivaroksabāna grupā (1,1 % (26/2412)) nekā enoksaparīna/VKA grupā (2,2 % (52/2405)) ar HR 0,493 (95 % CI: 0,308–0,789).

7. tabula: III fāzes Einstein PE pētījuma efektivitātes un drošības rezultāti

Pētījuma populācija	4832 pacienti ar akūtu simptomātisku PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=2419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=2413
Simptomātiska atkārtota VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomātiska atkārtota PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomātiska atkārtota DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomātiska PE un DVT	0	2 (<0,1 %)
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Smaga vai klīniski nozīmīga nesmagā asiņošana	249 (10,3 %)	274
Nopietni asiņošanas gadījumi	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) Rivaroksabāns 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā
b) Enoxaparin vismaz 5 dienas, pārklājoties ar VKA un pēc tam turpinot lietot VKA
* $p < 0,0026$ (ne mazāka efektivitāte nekā iepriekš noteiktā HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Tika veikta iepriekš noteiktā Einstein DVT un PE pētījumu rezultātu apkopotā analīze (sk. 8. tabulu).

8. tabula: Efektivitātes un drošības rezultāti no apvienotās analīzes par III fāzes Einstein DVT un Einstein PE

Pētījuma populācija	8281 pacients ar akūtu simptomātisku DVT vai PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=4150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=4131
Simptomātiska recidivējoša VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomātiska atkārtota PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomātiska atkārtota DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomātiska PE un DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Smaga vai klīniski nozīmīga nesmagā asiņošana	388 (9,4 %)	412
Nopietni asiņošanas gadījumi	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparin vismaz 5 dienas, pārklājoties ar VKA un pēc tam turpinot lietot VKA

* $p < 0,0001$ (ne mazāka efektivitāte nekā iepriekš noteiktā HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Iepriekš noteiktā neto klīniskā ieguvuma (primārais efektivitātes rādītājs plus smagi asiņošanas gadījumi) apkopotajā analīzē tika ziņots ar HR 0,771 (95 % CI: 0,614–0,967), nominālā p vērtība $p = 0,0244$).

Einstein paplašinātajā pētījumā (sk. 9. tabulu) rivaroksabāns bija pārāks par placebo primāro un sekundāro efektivitātes rādītāju ziņā. Primārajā drošības rādītājā (smagas asiņošanas gadījumi) pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 20 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo tika novērota nesignifikanta, skaitliski augstāka saslimstības rādītāja vērtība. Sekundārajā drošības rādītājā (smagas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījumi) pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 20 mg vienu reizi dienā, salīdzinot ar placebo, bija augstāks saslimstības rādītājs.

9. tabula: III fāzes Einstein paplašinātā pētījuma efektivitātes un drošības rezultāti

Pētījuma populācija	1197 pacienti turpināja ārstēšanu un profilaksi pret atkārtotu venozās tromboembolijas rašanos	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 6 vai 12 mēneši N=602	Placebo 6 vai 12 mēneši N=594
Simptomātiska atkārtota VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomātiska atkārtota PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomātiska atkārtota DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Letāla plaušu embolija/nāve, ja plaušu embolija nevar tikt izslēgta	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Nopietni asiņošanas gadījumi	4 (0,7 %)	0 (0,0)
Klīniski nozīmīgi neliela apjoma asiņošana	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā

* $p < 0,0001$ (pārākums), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

Einstein Choice pētījumā (sk. 10. tabulu) rivaroksabāns 20 mg un 10 mg devās bija pārāks par 100 mg acetilsalicilskābi attiecībā uz primāro efektivitātes rādītāju. Galvenais drošības rādītājs (smagas asiņošanas gadījumi) bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 20 mg un 10 mg vienu reizi dienā, salīdzinot ar 100 mg acetilsalicilskābi.

10. tabula: III fāzes pētījuma Einstein Choice efektivitātes un drošības rezultāti

Pētījuma populācija	3396 pacienti turpināja profilaksi pret atkārtotu venozās tromboembolijas rašanos		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā N=1107	Rivaroksabāns 10 mg reizi dienā N=1127	ASA 100 mg vienu reizi dienā N=1131
Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartiliskais 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 atkārtota DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Simptomātiska atkārtota VTE, MI, insults vai ne-CNS sistēmiska embolija	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Smagas asiņošanas gadījumi	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klīniski nozīmīga neliela asiņošana	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Simptomātiska atkārtota VTE vai smaga asiņošana (neto klīniskais ieguvums)	23 (2,1 %) +	17 (1,5 %) ++	53 (4,7 %)

*p<0,001 (pārākums) Rivaroksabāns 20 mg reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg reizi dienā; HR=0,34 (0,20–0,59)

** p<0,001 (pārākums) Rivaroksabāns 10 mg reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg reizi dienā; HR=0,26 (0,14–0,47)

+Rivaroksabāns 20 mg reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg reizi dienā; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nomināls)

++ Rivaroksabāns 10 mg reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg reizi dienā; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nomināls)

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neintervences, atklāts kohortu pētījums (XALIA) ar centrālo rezultātu novērtēšanu, tostarp atkārtotu VTE, smagu asiņošanu un nāvi. Pētījumā tika iekļauti 5142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabāna ilgtermiņa drošumu salīdzinājumā ar standarta antikoagulantu terapiju klīniskajā praksē.

Smagu asiņošanu, atkārtotu VTE un vispārējo mirstību rivaroksabāna lietošanas gadījumā bija attiecīgi 0,7 %, 1,4 % un 0,5 %. Pastāvēja atšķirības pacientu sākotnējās raksturojošajās pazīmes, tostarp vecumā, vēža un nieru darbības traucējumos. Lai koriģētu izmērītās sākotnējās atšķirības, tika izmantota iepriekš noteiktā stratificētā analīze, taču, neskatoties uz to, rezultātus var ietekmēt atlikušās sajaukšanas. Koriģētie HR, salīdzinot rivaroksabānu un standarta terapiju attiecībā uz smagu asiņošanu, atkārtotu VTE un mirstību no jebkāda cēloņa, bija attiecīgi 0,77 (95 % CI 0,40–1,50), 0,91 (95 % CI 0,54–1,54) un 0,51 (95 % CI 0,24–1,07).

Šie klīniskās prakses rezultāti atbilst šīs indikācijas noteiktajam drošības profilam.

Pēc reģistrācijas veiktajā neintervencionālajā pētījumā, kurā piedalījās vairāk nekā 40 000 pacientu bez vēža anamnēzes no četrām valstīm, rivaroksabāns tika parakstīts DVT un PE ārstēšanai vai profilaksei. Simptomātisku/klīniski izteiktu VTE/tromboembolisko notikumu, kas noveda pie hospitalizācijas, biežums uz 100 pacientu gadiem svārstījās no 0,64 (95 % CI 0,40–0,97) Apvienotajā Karalistē līdz 2,30 (95 % CI 2,11–2,51) Vācijā. Asinsizplūdumi, kas izraisīja hospitalizāciju, notika ar notikumu biežumu uz 100 pacientu gadiem 0,31 (95 % CI 0,23–0,42) intrakraniāliem asinsizplūdes, 0,89 (95 % CI 0,67–1,17) gadījumiem uz 100 pacientu gadiem attiecībā uz gastrointestinālu asiņošanu, 0,44 (95 % CI 0,26–0,74) gadījumiem uz 100 pacientu gadiem attiecībā uz

urogenitālu asiņošanu un 0,41 (95 % CI 0,31–0,54) gadījumiem uz 100 pacientu gadiem attiecībā uz citu asiņošanu.

Pediatriskā populācija

VTE ārstēšana un VTE recidīvu profilakse pediatriskās populācijas pacientiem

Kopumā 6 atklātos, daudzcentru pediatriskajos pētījumos tika pētīti 727 bērni ar apstiprinātu akūtu VTE, no kuriem 528 saņēma rivaroksabānu. Lietojot ķermeņa masai pielāgotas devas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam, tika nodrošināta rivaroksabāna iedarbību, kas bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem DVT pacientiem, kuri tika ārstēti ar 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā, kas tika apstiprināts III fāzes pētījumā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

EINSTEIN Junior III fāzes pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts, daudzcentru klīniskais pētījums, kurā piedalījās 500 pediatriskie pacienti (no dzimšanas līdz < 18 gadiem) ar apstiprinātu akūtu VTE.

Pētījumā piedalījās 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 < 2 gadiem.

Par pētāmu VTE tika klasificēta ar centrālo venozo katetras saistīta VTE (CVC-VTE; 90/335 pacienti rivaroksabāna grupā, 37/165 pacienti salīdzinājuma zāļu grupā), cerebrālās vēnas un sinusa tromboze (CVST; 74/335 pacienti rivaroksabāna grupā, 43/165 pacienti salīdzinājuma zāļu grupā) un visi pārējie, ieskaitot DVT un PE (ne-CVC-VTE; 171/335 pacienti rivaroksabāna grupā, 85/165 pacienti salīdzinājuma zāļu grupā). Visbiežāk sastopamās pētāmās trombozes izpausme bērniem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem bija non-CVC-VTE - 211 (76,4 %); bērniem vecumā no 6 līdz < 12 gadiem un vecumā no 2 līdz < 6 gadiem bija CVST attiecīgi 48 (47,5 %) un 35 (50,7 %); un bērniem vecumā līdz < 2 gadiem bija CVC-VTE - 37 (68,5 %). Rivaroksabāna grupā nebija bērnu < 6 mēnešiem ar CVST. 22 pacientiem ar CVST bija CNS infekcija (13 pacientiem rivaroksabāna grupā un 9 pacientiem salīdzinājuma zāļu grupā).

VTE izraisīja pastāvīgi, pārejoši vai gan pastāvīgi, gan pārejoši riska faktori 438 (87,6 %) bērniem.

Pacienti vismaz 5 dienas saņēma sākotnējo ārstēšanu ar terapeitiskām nefrakcionētā heparīna (NFH), mazmolekulārā heparīna (MMH) vai fondaparīnusa devām un tika randomizēti 2:1, lai 3 mēnešu galvenā pētījuma ārstēšanas periodā (1 mēnesis bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem un kuriem bija CVC-VTE) saņemtu vai nu ķermeņa pielāgotas rivaroksabāna devas, vai salīdzinājuma zāles (heparīnus, VKA). Galvenā pētījuma ārstēšanas perioda beigās, ja tas bija klīniski iespējams, tika atkārtots attēldiagnostikas izmeklējums, kas tika veikts pētījuma sākumā. Pētījuma ārstēšanu varēja pārtraukt šajā brīdī vai pēc pētnieka ieskatiem turpināt kopumā līdz 12 mēnešiem (bērniem < 2 gadiem ar CVC-VTE līdz 3 mēnešiem).

Primārais efektivitātes rādītājs bija simptomātiska recidivējoša VTE. Primārais drošuma rādītājs bija salikts- smagas asiņošana un klīniski nozīmīga mazāk smaga asiņošana (*major bleeding and clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Visus efektivitātes un drošuma rādītājus centrāli novērtēja neatkarīga komiteja, kurai nebija zināms ārstēšanas sadalījums. Efektivitātes un drošuma rezultāti ir parādīti 11. un 12. tabulā.

Atkārtota VTE rivaroksabāna grupā tika novērota 4 no 335 pacientiem, bet salīdzinājuma zāļu grupā – 5 no 165 pacientiem. Saliktais smagas asiņošanas un CRNMB rādītājs ziņots 10 no 329 pacientiem (3 %), kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu, un 3 no 162 pacientiem (1,9 %), kuri tika ārstēti ar salīdzinājuma zālēm. Tīrais klīniskais ieguvums (simptomātiska recidivējoša VTE un smagas asiņošanas notikumi) tika ziņots 4 no 335 pacientiem rivaroksabāna grupā un 7 no 165 pacientiem salīdzinājuma zāļu grupā. Trombotiskā bojājuma normalizācija atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā tika novērota 128 no 335 pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu, un 43 no 165 pacientiem salīdzinājuma zāļu grupā. Šīs

atrades kopumā bija līdzīgas visās vecuma grupās. Rivaroksabāna grupā 119 (36,2 %) bērniem un salīdzinājuma zāļu grupā 45 (27,8 %) bērniem novēroja kādu ar ārstēšanu saistītu asiņošanu.

11. tabula. Efektivitātes rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

Notikums	Rivaroksabāns N=335*	Salīdzinājuma zāles N=165*
Atkārtota VTE (primārais efektivitātes rādītājs)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % – 6,6 %)
Salikts: simptomātiska recidivējoša VTE + asimptomisks bojājums atkārtotā attēldiagnostikas izmeklējumā	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Salikts: simptomātiska atkārtota VTE + asimptomisks 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 atkārtota VTE + smaga asiņošana (tīrais klīniskais ieguvums)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % - 8,4 %)
Letāla vai neletāla plaušu embolija	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

*FAS = pilna analīzes kopa (*full analysis set*), visi bērni, kuri tika randomizēti

12. tabula: Drošuma rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

	Rivaroksabāns N=329*	Salīdzinājuma zāles N=162
Salikts: smaga asiņošana + CRNMB (primārais drošuma rezultāts)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % - 5,3 %)
Smaga asiņošana	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % – 4,3 %)
Jebkāda ar ārstēšanu saistīta asiņošana	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = drošuma analīzes kopa (*safety analysis set*), visi bērni, kuri tika randomizēti un saņēma vismaz 1 pētījuma zāļu devu.

Rivaroksabāna efektivitātes un drošuma profils bija lielā mērā līdzīgs VTE populācijā un DVT/PE pieaugušo populācijā, tomēr pacientu skaits ar jebkādu asiņošanu bija lielāks pediatrijas VTE populācijā salīdzinājumā ar DVT/PE pieaugušo populāciju.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā atklātā daudzcentru pētījumā ar aklo gala punktu novērtējumu rivaroksabāns tika salīdzināts ar varfarīnu pacientiem ar trombozes anamnēzi, kuriem bija diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms un augsts tromboembolisko notikumu risks (pozitīvs visos 3 antifosfolipīdu testos: lupusa antikoagulants, antikardiolipīna antivielas un anti-beta 2-glikoproteīna I antivielas). Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts pēc 120 pacientu iekļaušanas, jo rivaroksabāna grupā bija pārmērīgi daudz gadījumu. Vidējais novērošanas periods bija 569 dienas. 59 pacienti tika randomizēti rivaroksabāna 20 mg grupā (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) < 50 ml/min) un 61 pacients varfarīna grupā (INR 2,0-3,0). Tromboemboliskas komplikācijas radās 12 % pacientu, kuri tika randomizēti rivaroksabāna grupā (4 išēmiskie insulti un 3 miokarda infarkti).

Pacientiem, kuri tika randomizēti varfarīna grupā, komplikācijas netika novērotas. Smagas asiņošanas gadījumi tika novēroti 4 pacientiem (7 %) rivaroksabāna grupā un 2 pacientiem (3 %) varfarīna grupā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par rivaroksabānu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās tromboembolisko notikumu profilaksē (informācija par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Šī informācija ir balstīta uz datiem, kas iegūti pieaugušajiem.

Rivaroksabāns ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) tiek sasniegta 2–4 stundas pēc tabletes ieņemšanas.

Rivaroksabāna absorbcija pēc perorālas lietošanas ir gandrīz pilnīga, un perorālā bioloģiskā pieejamība ir augsta (80–100 %)

2,5 mg un 10 mg devas gadījumā neatkarīgi no tā, vai pacients ir ēdis vai nav ēdis. Lietošana kopā ar ēdienu neietekmē rivaroksabāna AUC vai C_{max} 2,5 mg un 10 mg devas gadījumā.

Sakarā ar samazinātu absorbcijas pakāpi, 20 mg tabletes perorālā biopieejamība tukšā dūšā tika noteikta 66 % apmērā. Kad Rivaroksabāna 20 mg tabletes lieto kopā ar ēdienu, salīdzinot ar tablešu lietošanu tukšā dūšā, tika novērots vidējā AUC pieaugums par 39 %, kas liecina par gandrīz pilnīgu absorbciju un augstu perorālo biopieejamību. Rivaroksabānu 15 mg lieto kopā ar ēdienu (skatīt 4.2. punktu).

Rivaroksabāna farmakokinētika ir aptuveni lineāra līdz aptuveni 15 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā. Pēc ēšanas rivaroksabāna 10 mg, 15 mg un 20 mg tabletes parādīja devas proporcionalitāti. Lielākās devās rivaroksabāns parāda izšķīduma ierobežotu absorbciju ar samazinātu bioloģisko pieejamību un samazinātu absorbcijas ātrumu ar palielinātu devu.

Rivaroksabāna farmakokinētikas variabilitāte ir mērena, ar starpindividuālo variabilitāti (CV%) no 30% līdz 40%.

Rivaroksabāna absorbcija ir atkarīga no tā atbrīvošanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Salīdzinot ar tabletēm, AUC un C_{max} samazinājums par 29 % un 56 % tika novērots, kad rivaroksabāna granulāts atbrīvojās proksimālajā tievajā zarnā. Ekspozīcija vēl vairāk samazinās, ja rivaroksabāns atbrīvojās distālajā tievajā zarnā vai augšējā resnā zarnā. Tāpēc jāizvairās no rivaroksabāna ievadīšanas distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu absorbciju un ar to saistītu rivaroksabāna ekspozīciju.

Bioekvivalence tika pierādīta attiecībā uz orodispersible plēves formulu salīdzinājumā ar tableti 10 mg devā tukšā dūšā, kā arī 20 mg devā pēc ēšanas.

Pediatriskā populācija

Bērni rivaroksabāna tableti vai iekšķīgi lietojamu suspensiju saņēma barošanas vai uztura uzņemšanas laikā vai tūlīt pēc tam ar pietiekamu šķidruma daudzumu drošai dozēšanai bērniem. Tāpat kā pieaugušajiem, rivaroksabāns bērniem ātri uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas tabletes veidā vai, lietojot granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Netika novērota uzsūkšanās ātruma vai apjoma atšķirības, salīdzinot tabletes un granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. Tā kā nav pieejami FK dati par zāļu intravenozu ievadīšanu bērniem, rivaroksabāna absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Tika novērota relatīvās biopieejamības samazināšanās, palielinot devu (mg/kg ķermeņa masas), kas liecina par ierobežotu absorbciju lielākām devām, pat lietojot kopā ar ēdienu. Rivaroksabāna 15 mg mutē disperģējamās membrānas jālieto barošanas laikā vai kopā ar ēdienu (skatīt 4.2. punktu).

Sadale

Pieaugušajiem plazmas proteīnu saistīšanās ir augsta, aptuveni 92 % līdz 95 %, un galvenā saistīšanās komponente ir seruma albumīns. Izplatīšanās tilpums ir vidējs, V_{ss} ir aptuveni 50 litri.

Pediatriskā populācija

In vitro dati neliecina par būtiskām atšķirībām par rivaroksabāna saistīšanos ar plazmas proteīniem bērniem dažādās vecuma grupās un salīdzinājumā ar pieaugušajiem. Nav pieejami FK dati par rivaroksabāna intravenozu ievadīšanu bērniem. $V_{(ss)}$, kas aprēķināts, izmantojot populācijas FK modelēšanu bērniem (vecuma diapazons no 0 līdz < 18 gadiem) pēc rivaroksabāna perorālas ievadīšanas, ir atkarīgs no ķermeņa masas un tā raksturošanai var izmantot alometrisku vienādojumu saskaņā ar kuru pacientam ar ķermeņa masu 82,8 kg aprēķinātā vērtība vidēji ir 113 l.

Biotransformācija un eliminācija

Pieaugušajiem no ievadītās rivaroksabāna devas aptuveni 2/3 tiek metabolizēti, puse no tiem tiek izvadīta ar nierēm, bet otra puse — ar izkārnījumiem. Pēdējā 1/3 no ievadītās devas tiek izvadīta tieši ar nierēm kā nemainīta aktīvā viela urīnā, galvenokārt ar aktīvu nieru sekrēciju. Rivaroksabāns tiek metabolizēts ar CYP3A4, CYP2J2 un CYP neatkarīgu mehānismu palīdzību. Morfolinona daļas oksidatīvā degradācija un amīda saišu hidrolīze ir galvenās biotransformācijas vietas. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, rivaroksabāns ir transporta proteīnu P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns) substrāts.

Nemainīgs rivaroksabāns ir vissvarīgākais savienojums cilvēka plazmā, kurā nav nozīmīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu. Ar sistēmisku klīrensu aptuveni 10 l/h rivaroksabānu var klasificēt kā vielu ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas intravenozas ievadīšanas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc perorālas ievadīšanas eliminācija kļūst atkarīga no absorbcijas ātruma. Rivaroksabāna eliminācija no plazmas notiek ar terminālo pusperiodu no 5 līdz 9 stundām jauniešiem un ar terminālo pusperiodu no 11 līdz 13 stundām gados vecākiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Nav pieejami specifiski dati par metabolismu bērniem. Nav pieejami dati par FK pēc rivaroksabāna intravenozas ievadīšanas bērniem. CL, kas aprēķināts, izmantojot populācijas FK modeli bērniem (vecuma diapazonā no 0 līdz < 18 gadiem) pēc perorālas rivaroksabāna lietošanas, ir atkarīgs no ķermeņa masas un tā raksturošanai var izmantot alometrisku vienādojumu saskaņā ar kuru pacientam ar ķermeņa masu 82,8 kg aprēķinātā vidējā vērtība ir 8 l/h. Dispozīcijas pusperioda ($t_{1/2}$) aprēķinātās ģeometriskās vērtības, izmantojot populācijas FK modeli, samazinās līdz ar vecuma samazināšanos un iegūtās vērtības ir robežās no 4,2 h pusaudžiem līdz aptuveni 3 h bērniem vecumā no 2 līdz 12 gadiem un līdz attiecīgi 1,9 un 1,6 stundām bērniem vecumā no 0,5 līdz < 2 gadiem un mazāk nekā 0,5 gadiem.

Īpašas populācijas

Dzimums

Pieaugušajiem klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētikā un farmakodinamikā starp vīriešu un sieviešu pacientiem netika novērotas. Izpētes analīze neatklāja nozīmīgas atšķirības rivaroksabāna iedarbībā starp zēniem un meitenēm.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem plazmas koncentrācija bija augstāka nekā jaunākiem pacientiem, vidējās AUC vērtības bija aptuveni 1,5 reizes augstākas, galvenokārt sakarā ar samazinātu (redzamo) kopējo un nieru klīrensu. Devas korekcija nav nepieciešama.

Dažādas svara kategorijas

Pieaugušajiem ārkārtīgi zems (< 50 kg) vai ārkārtīgi augsts (> 120 kg) ķermeņa svars tikai nedaudz ietekmēja rivaroksabāna koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25 %). Devas korekcija nav nepieciešama.

Bērniem rivaroksabāna deva tiek noteikta atkarībā no ķermeņa svara. Izpētes analīze neatklāja, ka nepietiekams svars vai aptaukošanās būtiski ietekmētu rivaroksabāna iedarbību bērniem.

Etniskās atšķirības

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas starpetniskas atšķirības starp kaukāziešu, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu pacientiem attiecībā uz rivaroksabāna farmakokinētiku un farmakodinamiku.

Izpētes analīze neatklāja nozīmīgas starpetniskas atšķirības rivaroksabāna iedarbībā uz japāņu, ķīniešu vai Āzijas bērniem ārpus Japānas un Ķīnas salīdzinājumā ar attiecīgo kopējo pediatrijas populāciju.

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušajiem pacientiem ar cirozi un vieglu aknu darbības traucējumu (klasificēti kā Child Pugh A) novēroja tikai nelielas izmaiņas rivaroksabāna farmakokinētikā (vidēji 1,2 reizes palielinājās rivaroksabāna AUC), kas bija gandrīz salīdzināmas ar atbilstošo veselo kontroles grupu. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagu aknu darbības traucējumu (klasificēti kā Child Pugh B) vidējā rivaroksabāna AUC bija ievērojami palielinājusies par

2,3 reizes salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesasaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem arī bija samazināta rivaroksabāna izdalīšanās caur nierēm, līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu. Nav datu par pacientiem ar smagu aknu darbības traucējumu. Faktora Xa aktivitātes inhibīcija bija palielināta 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagu aknu darbības traucējumu salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās bija līdzīgi palielināta 2,1 reizes. Pacienti ar vidēji smagu aknu darbības traucējumu bija jutīgāki pret rivaroksabānu, kas izraisīja straujāku PK/PD attiecību starp koncentrāciju un PT.

Rivaroksabāns ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimībām, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tostarp pacientiem ar Child Pugh B un C cirozi (skatīt 4.3. punktu).

Nav pieejami klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem novēroja rivaroksabāna ekspozīcijas palielināšanos, kas korelēja ar nieru funkcijas samazināšanos, ko novērtēja pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar vieglu (kreatinīna klīrenss

50–80 ml/min), vidēji smagu (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) un smagu (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem rivaroksabāna koncentrācija plazmā (AUC) palielinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Atbilstošais farmakodinamiskās iedarbības palielinājums bija izteiktāks. Pacientiem ar vieglu, vidēju un smagu nieru darbības traucējumu faktora Xa aktivitātes kopējais inhibīcijas līmenis palielinājās attiecīgi 1,5, 1,9 un 2,0 reizes salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās palielinājās līdzīgi, attiecīgi 1,3, 2,2 un 2,4 reizes.

Nav datu par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Sakarā ar augsto saistīšanos ar plazmas proteīniem rivaroksabāns, visticamāk, nav dializējams.

Lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min. Rivaroksabānu jālieto ar piesardzību pacientiem ar kreatinīna klīrensu 15–29 ml/min (skatīt 4.4. punktu).

Nav pieejami klīniskie dati par bērniem vecumā no 1 gada ar vidēji smagu vai smagu nieru darbības traucējumu (glomerulārās filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinētiskie dati pacientiem

Pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu akūtas DVT ārstēšanai 20 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90 % prognozējamais intervāls) 2–4 stundas un apmēram 24 stundas pēc devas (aptuveni atspoguļojot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas intervāla laikā) bija attiecīgi 215 (22–535) un 32 (6–239) mcg/l.

13. tabulā ir apkopotas ģeometriskās vidējās koncentrācijas (90 % intervāls) vērtības pediatriskiem pacientiem ar akūtu VTE, kuri saņēma ķermeņa masai pielāgotu rivaroksabāna devu, kas nodrošināja

līdzīgu iedarbību kā pieaugušajiem DVT pacientiem, kuri saņēma 20 mg vienu reizi dienā, ar paraugu ņemšanas intervāliem, kas aptuveni parāda maksimālo un minimālo koncentrāciju devu starplaikā.

13. tabula. Statistikas datu kopsavilkums (ģeometriskā vidējā vērtība (90 % intervāls)) par rivaroksabāna līdzsvara koncentrāciju (µg/l) atkarībā no dozēšanas režīma un vecuma

Laika intervāli								
vienu reizi dienā	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)				
divas reizes dienā	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.)		
trīs reizes dienā	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)

n.a. = nav aprēķināts

Vērtības, kas ir zemākas par kvantitatīvās noteikšanas apakšējo robežu (LLOQ), statistikas aprēķināšanai tika aizstātas ar 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 µg/l).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā saistība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (PK/PD) saistība starp rivaroksabāna koncentrāciju plazmā un vairākiem PD galapunktiem (faktora Xa inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) tika novērtēta pēc plaša devu diapazona (5–30 mg divas reizes dienā) ievadīšanas. Saistību starp rivaroksabāna koncentrāciju un faktora Xa aktivitāti vislabāk aprakstīja Emax modelis. PT gadījumā lineārais starpposma modelis kopumā labāk aprakstīja datus. Atkarībā no izmantotajiem PT reaģentiem slīpums ievērojami atšķīrās. Lietojot Neoplastin PT, sākotnējais PT bija apmēram 13 s, un slīpums bija apmēram 3 līdz 4 s/(100 mcg/l). PK/PD analīžu rezultāti II un III fāzē atbilda datiem, kas iegūti veseliem subjektiem.

Pediatrijas populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta indikācijā insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu.

5.3 Pirmsklīniskie drošuma dati

Neatklīniskie dati liecina, ka, pamatojoties uz parastajiem pētījumiem par drošības farmakoloģiju, vienreizējas devas toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti, kancerogēno potenciālu un toksicitāti jauniešiem, nav īpaša bīstamība cilvēkiem.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novērotās blakusparādības galvenokārt bija saistītas ar rivaroksabāna pārmērīgo farmakodinamisko aktivitāti. Žurkām klīniski nozīmīgos iedarbības līmeņos tika novērota paaugstināta IgG un IgA koncentrācija plazmā.

Žurkām netika novērota ietekme uz vīriešu vai sieviešu auglību. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota reproduktīvā toksicitāte, kas saistīta ar rivaroksabāna farmakoloģisko iedarbību (piemēram, hemorāģiskas komplikācijas). Klīniski nozīmīgās plazmas koncentrācijās novērota embriju un augļu toksicitāte (pēc implantācijas zudums, aizkavēta/paātrināta kaulu veidošanās, daudzi gaiši plankumi aknās) un palielināta bieži sastopamu malformāciju sastopamība, kā arī placentas izmaiņas. Pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumos ar žurkām novērota pēcnācēju dzīvotspējas samazināšanās devās, kas bija toksiskas mātītēm.

Rivaroksabānu pārbaudīja juvenilās žurkās līdz 3 mēnešus ilgi ārstēšanai, sākot no 4. pēcdzemdību dienas, un novēroja ar devu nesaistītu periinsulārās asiņošanas pieaugumu. Netika novērotas mērķa orgānu specifiskas toksicitātes pazīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Hipromelozes
Povidons K30
Makrogolglicerola hidroksistearāts
Nātrija laurilsulfāts
Sukraloze
Maltodekstrīns
Sarkanais dzelzs oksīds
Piparmētru aromatizētājs
Trietilcitrāts
Glicerīns

6.2 Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3 Glabāšanas termiņš

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas pasākumi

Produkts jāuzglabā oriģinālajā iepakojumā, un šim zāļu produktam nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Katra mutē šķīstošā plēve ir iepakota 4 slāņu lamināta iepakojumā (t.i., papīra/PET/Alu/PE maisījumā).

Iepakojuma lielums

10 orodispersible plēves

30 orodispersible plēves

Tirgū var būt pieejami ne visi iepakojuma izmēri.

6.6 Īpaši piesardzības pasākumi iznīcināšanai un citai apstrādei

Neizmantojot zāles vai atkritumi jāutilizē saskaņā ar vietējām prasībām.

7 TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numurs 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barselona),
Spānija

8. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

9. PIRMĀS ATĻAUJAS/ATĻAUJAS ATJAUNOŠANAS DATUMS

Pirmās atļaujas izsniegšanas datums: 2025. gada 19. septembris

10 TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroksabāns Koanaa 20 mg Orodispersible films

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mutē šķīstošā plēve satur 20 mg rivaroksabāna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra orodispersible plēve satur 0,250 mg makrogolglicerola hidroksistearāta, skatīt 4.4. punktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. sadaļā.

3. FARMACEITISKĀ FORMA

Orodispersible plēve

Gaiši sarkana, taisnstūra formas, mutē šķīstoša plāna plēve. Katras plēves izmērs ir aptuveni 28 x 40 mm, *biezums – 0,080 mm*.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušajiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori, piemēram, sastrēguma sirds mazspēja, hipertensija, vecums ≥ 75 gadi, cukura diabēts, iepriekšējs insults vai pārejoša išēmiska lēkme.

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

Pediatrijas populācija

Venozās tromboembolijas (VTE) ārstēšana un VTE atkārtotās profilakse bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem un sver vairāk nekā 50 kg, pēc vismaz 5 dienu sākotnējās parenterālās antikoagulantu terapijas.

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.

Ārstēšana ar Rivaroxaban Koanaa jāturpina ilgtermiņā, ja insulta un sistēmiskas embolijas profilakses ieguvums pārsniedz asiņošanas risku (skatīt 4.4. punktu).

Ja ir izlaista deva, pacientam nekavējoties jālieto Rivaroxaban Koanaa un nākamajā dienā jāturpina lietot vienu reizi dienā, kā ieteikts. Devu nedrīkst dubultot tajā pašā dienā, lai kompensētu izlaisto devu.

DVT ārstēšana, PE ārstēšana un atkārtotas DVT un PE profilakse pieaugušajiem

Ieteicamā deva akūtas DVT vai PE sākotnējai ārstēšanai ir 15 mg divas reizes dienā pirmajās trīs nedēļās, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā turpmākai ārstēšanai un atkārtotas DVT un PE profilaksei.

Pacientiem ar DVT vai PE, ko izraisījuši nozīmīgi pārejoši riska faktori (piemēram, neseno veikta liela operācija vai trauma), jāapsver īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši). Pacientiem ar izraisītu DVT vai PE, kas nav saistīta ar nozīmīgiem pārejošiem riska faktoriem, neizraisītu DVT vai PE vai atkārtotas DVT vai PE anamnēzi, jāapsver ilgāka terapija.

Ja ir indicēta ilgstoša atkārtotas DVT un PE profilakse (pēc vismaz 6 mēnešu terapijas DVT vai PE ārstēšanai), ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem atkārtotas DVT vai PE risks tiek uzskatīts par augstu, piemēram, pacientiem ar sarežģītām komorbiditātēm vai pacientiem, kuriem ir attīstījusies atkārtota DVT vai PE, ilgstoši lietojot Rivaroxaban Koanaa 10 mg vienu reizi dienā, jāapsver Rivaroxaban Koanaa 20 mg devas lietošana vienu reizi dienā.

Ārstēšanas ilgums un devas izvēle jāindividualizē pēc rūpīgas ārstēšanas ieguvumu un asiņošanas riska novērtēšanas (skatīt 4.4. punktu).

	Laika periods	Devu shēma	Kopējā dienas deva
Atkārtotas DVT un PE ārstēšana un profilakse	1.–21. diena	15 mg divas reizes dienā	30
	No 22. dienas	20 mg reizi dienā	20 mg
Atkārtotas DVT un PE profilakse	Pēc vismaz 6 mēnešu terapijas pabeigšanas DVT vai PE ārstēšanai	10 mg vienu reizi dienā vai 20 mg vienu reizi dienā	10 mg vai 20 mg

Ja 15 mg divreiz dienā ārstēšanas fāzes laikā (1.–21. diena) ir izlaista deva, pacientam nekavējoties jālieto Rivaroxaban Koanaa, lai nodrošinātu 30 mg Rivaroxaban Koanaa uzņemšanu dienā. Šādā gadījumā var uzreiz lietot divas 15 mg orodispersīvās plēves. Pacientam nākamajā dienā jāturpina regulāra 15 mg divreiz dienā lietošana, kā ieteikts. Ja devu izlaiž vienreiz dienā ārstēšanas fāzes laikā, pacientam nekavējoties jālieto Rivaroxaban Koanaa un nākamajā dienā jāturpina lietošana vienreiz dienā, kā ieteikts. Devu nedrīkst dubultot tajā pašā dienā, lai kompensētu izlaisto devu.

VTE ārstēšana un VTE atkārtošanās novēršana bērniem un pusaudžiem

Rivaroxaban Koanaa ārstēšana bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, jāuzsāk pēc vismaz 5 dienu sākotnējās parenterālās antikoagulantu terapijas (skatīt 5.1. punktu).

Devu bērniem un pusaudžiem aprēķina, pamatojoties uz ķermeņa masu.

- Ķermeņa svars no 30 līdz 50 kg: ieteicamā deva ir 15 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā. Šī ir maksimālā dienas deva.
- Ķermeņa svars 50 kg vai vairāk: ieteicamā deva ir 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā. Šī ir maksimālā dienas deva.

Rivaroksabāna Koanaa plēves nedrīkst izrakstīt pacientiem, kuru ķermeņa svars ir mazāks par 30 kg.

Bērņa svars jāuzrauga un deva regulāri jāpārskata. Tas nepieciešams, lai nodrošinātu terapeitiskās devas uzturēšanu. Devas korekcijas jāveic, pamatojoties tikai uz ķermeņa svara izmaiņām.

Ārstēšana bērniem un pusaudžiem jāturpina vismaz 3 mēnešus. Klīniski nepieciešamības gadījumā ārstēšanu var pagarināt līdz 12 mēnešiem. Nav pieejami dati par bērniem, kas apstiprinātu devas samazināšanu pēc 6 mēnešu ārstēšanas. Pēc 3 mēnešiem jānovērtē turpmākas terapijas ieguvumi un riski, ņemot vērā atkārtotas trombozes risku salīdzinājumā ar iespējamo asiņošanas risku.

Ja ir izlaista deva, izlaistā deva jālieto pēc iespējas ātrāk pēc tam, kad tas ir pamanīts, bet tikai tajā pašā dienā. Ja tas nav iespējams, pacientam jāizlaiž deva un jāturpina lietot nākamo devu, kā norādīts. Pacientam nedrīkst lietot divas devas, lai kompensētu izlaisto devu.

Pāreja no K vitamīna antagonistiem (VKA) uz Rivaroxaban Koanaa

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse:
VKA ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk Rivaroxaban Koanaa terapija, ja starptautiskais normalizētais rādītājs (INR) ir $\leq 3,0$.
- DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse pieaugušajiem un VTE ārstēšana un recidīvu profilakse bērniem:
VKA ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk Rivaroxaban Koanaa terapija, ja INR ir $\leq 2,5$.

Pārejot no VKA uz Rivaroxaban Koanaa, INR rādītāji pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas būs nepareizi paaugstināti. INR nav piemērots Rivaroxaban Koanaa antikoagulantu aktivitātes novērtēšanai, tāpēc to nedrīkst izmantot (skatīt 4.5. punktu).

Pāreja no Rivaroxaban Koanaa uz K vitamīna antagonistiem (VKA)

Pārejot no Rivaroxaban Koanaa uz VKA, pastāv nepietiekamas antikoagulācijas risks. Pārejot uz citu antikoagulantu, jānodrošina nepārtraukta pietiekama antikoagulācija. Jāņem vērā, ka Rivaroxaban Koanaa var veicināt paaugstinātu INR.

Pacientiem, kuri pāriet no Rivaroxaban Koanaa uz VKA, VKA jālieto vienlaikus, līdz INR ir $\geq 2,0$. Pārejas perioda pirmajās divās dienās jālieto standarta sākotnējā VKA deva, pēc tam VKA devu jāpielāgo atbilstoši INR testu rezultātiem. Kamēr pacienti lieto gan Rivaroxaban Koanaa, gan VKA, INR nedrīkst pārbaudīt agrāk kā 24 stundas pēc iepriekšējās devas, bet pirms nākamās Rivaroxaban Koanaa devas. Pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas pārtraukšanas INR pārbaudi var veikt vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt 4.5. un 5.2. punktu).

Pediatrijas pacienti:

Bērniem, kuri pāriet no Rivaroxaban Koanaa uz VKA, Rivaroxaban Koanaa jāturpina lietot 48 stundas pēc pirmās VKA devas. Pēc 2 dienu vienlaicīgas lietošanas INR jānosaka pirms nākamās Rivaroxaban Koanaa devas. Rivaroxaban Koanaa un VKA vienlaicīga lietošana jāturpina, līdz INR ir $\geq 2,0$. Pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas pārtraukšanas INR testu var veikt 24 stundas pēc pēdējās devas (skatīt iepriekš un 4.5. sadaļu).

Pāreja no parenterāliem antikoagulantiem uz Rivaroxaban Koanaa

Pieaugušajiem un bērniem, kuri pašlaik saņem parenterālus antikoagulantus, jāpārtrauc parenterālo antikoagulantu lietošana un jāsāk lietot Rivaroxaban Koanaa 0 līdz 2 stundas pirms nākamās plānotās parenterālā zāļu (piemēram, zema molekulas heparīna) devas vai brīdī, kad tiek pārtraukta nepārtraukta parenterālo zāļu (piemēram, intravenozā nefrakcionētā heparīna) lietošana.

Pāreja no Rivaroxaban Koanaa uz parenterāliem antikoagulantiem

Pārtrauciet Rivaroxaban Koanaa lietošanu un ievadiet pirmo parenterālo antikoagulantu devu laikā, kad būtu jālieto nākamā Rivaroxaban Koanaa deva.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušie

Ierobežotie klīniskie dati par pacientiem ar smagu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) liecina, ka rivaroksabana koncentrācija plazmā ir ievērojami paaugstināta. Tāpēc Rivaroxaban Koanaa šiem pacientiem jālieto ar piesardzību. Lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. punktu).

Pacientiem ar vidēji smagu (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) vai smagu (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumu gadījumā piemēro šādas devas rekomendācijas:

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. punktu).
- DVT ārstēšanai, PE ārstēšanai un atkārtotas DVT un PE profilaksei: pacientiem pirmās 3 nedēļas jāārstē ar 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam, kad ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā, jāapsver devas samazināšana no 20 mg vienu reizi dienā līdz 15 mg vienu reizi dienā, ja pacienta novērtētais asiņošanas risks pārsniedz atkārtotas DVT un PE risku. Ieteikums lietot 15 mg devu ir balstīts uz farmakokinētisko modelēšanu un nav pētīts šajā klīniskajā situācijā (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. punktu).
Ja ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā, devas korekcija no ieteicamās devas nav nepieciešama.

Pacientiem ar vieglu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 5.2. punktu).

Bērni:

- Bērniem un pusaudžiem ar vieglu nieru darbības traucējumu (glomerulārā filtrācijas ātrums 50–80 ml/min/1,73 m²): pamatojoties uz datiem par pieaugušajiem un ierobežotiem datiem par bērniem, devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 5.2. punktu).
- Bērniem un pusaudžiem ar vidēji smagu vai smagu nieru darbības traucējumu (glomerulārā filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroksabāna Koanaa lietošana nav ieteicama, jo nav pieejami klīniskie dati (skatīt 4.4. punktu).

Aknu darbības traucējumi

Rivaroksabāns Koanaa ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimībām, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tostarp pacientiem ar Child Pugh B un C cirrozi (skatīt 4.3. un 5.2. punktu). Nav pieejami klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem.

Gados vecāki pacienti

Devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 5.2. punktu).

Ķermeņa svars

Devas korekcija pieaugušajiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. punktu)

Pediatrijas pacientiem deva tiek noteikta atkarībā no ķermeņa svara.

Dzimums

Devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 5.2. punktu)

Pacienti, kuriem veic kardioversiju

Rivaroksabāna Koanaa lietošanu var uzsākt vai turpināt pacientiem, kuriem var būt nepieciešama kardioversija.

Transesofageālās ehokardiogrāfijas (TEE) vadītas kardioversijas gadījumā pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar antikoagulantiem, Rivaroxaban Koanaa ārstēšana jāuzsāk vismaz 4 stundas pirms kardioversijas, lai nodrošinātu atbilstošu antikoagulāciju (skatīt 5.1. un 5.2. punktu). Visiem pacientiem pirms kardioversijas jāpārlicinās, ka pacients ir lietojis Rivaroxaban Koanaa atbilstoši norādījumiem. Lēmumi par ārstēšanas uzsākšanu un ilgumu jāpieņem, ņemot vērā noteiktās vadlīnijas par antikoagulantu lietošanu pacientiem, kuriem veic kardioversiju.

Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem veic PCI (perkutānu koronāro intervenci) ar stenta ievietošanu

Ir ierobežota pieredze ar samazinātu devu 15 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā (vai 10 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu [kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min]) papildus P2Y₁₂ inhibitoram maksimāli 12 mēnešus pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem nepieciešama perorāla antikoagulācija un kuriem tiek veikta PCI ar stenta ievietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. punktu).

Pediatrijas populācija

Rivaroksabana drošība un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz < 18 gadiem nav noteikta indikācijā insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju. Dati nav pieejami. Tāpēc to nav ieteicams lietot bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, citās indikācijās, izņemot VTE ārstēšanu un VTE atkārtošanās profilaksi.

Lietošanas veids

Rivaroksabāna Koanaa 20 mg orodispersible plēves ir paredzētas lietošanai iekšķīgi un jālieto kopā ar ēdienu, ar vai bez ūdens (skatīt 5.2. punktu). Plēvei jāļauj izšķīst pacienta mutē, pirms to norīt kopā ar siekalām.

- Lai atvērtu paciņu, tā jātur ar īsāko malu uz augšu, kas ir atzīmēta ar bultiņu.
- Pēc tam paciņu jāatver, viegli atdalot abas daļas pie bultiņas atzīmes. Katru daļu jātur starp īkšķi un rādītājpirkstu, izmantojot vienu roku katrai daļai.
- Abas paciņas daļas jāplēš pretējos virzienos, līdz tās ir pilnībā atdalītas. Orodispersible plēve būs redzama un atradīsies uz vienas no paciņas pusēm.
- Orodispersible plēve jāizņem no paciņas ar sausām rokām un jāliek tieši uz mēles. Pacienta mutē nedrīkst būt nekāda saturs. Orodispersible plēve jālieto tūlīt pēc paciņas atvēršanas.

Svarīgi: Orodispersible plēvi nedrīkst apstrādāt ar mitrām rokām.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no 6.1. punktā minētajām palīgvielām.

Aktīva klīniski nozīmīga asiņošana.

Iedzīvojums vai stāvoklis, ja tiek uzskatīts par nozīmīgu risku smagas asiņošanas gadījumā. Tas var ietvert pašreizēju vai nesenu kuņģa-zarnu trakta čūlu, ļaundabīgu audzēju klātbūtni ar augstu asiņošanas risku, nesenu smadzeņu vai mugurkaula traumu, nesenu smadzeņu, mugurkaula vai acu operāciju, nesenu intrakraniālu asiņošanu, zināmas vai iespējamās barības vada varikozas vēnas, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.

Vienlaicīga ārstēšana ar jebkuriem citiem antikoagulantiem, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (UFH), zemu molekulmasu heparīniem (enoksaparīnu, dalteparīnu utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnuks u. c.), perorālie antikoagulanti (varfarīns, dabigatransa eteksilāts, apiksabāns u. c.), izņemot īpašos gadījumos, kad tiek mainīta antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. punktu) vai kad UFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas, lai uzturētu atvērtu centrālo venozo vai arteriālo katetru (skatīt 4.5. punktu).

Aknu slimības, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tostarp pacientiem ar Child Pugh B un C cirrozi (skatīt 5.2. punktu).

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzības pasākumi lietošanai

Visā ārstēšanas periodā ieteicama klīniskā uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asinsizplūduma risks

Tāpat kā lietojot citus antikoagulantus, pacientiem, kuri lieto Rivaroxaban Koanaa, ir rūpīgi jānovēro asiņošanas pazīmes. Ieteicams lietot ar piesardzību gadījumos, kad ir paaugstināts asiņošanas risks. Ja rodas smaga asiņošana, Rivaroxaban Koanaa lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.9. punktu).

Klīniskajos pētījumos ilgstošas rivaroksabāna lietošanas laikā salīdzinājumā ar VKA lietošanu biežāk novēroja gļotādu asiņošanu (t.i., deguna asiņošanu, smaganu asiņošanu, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, dzimumorgānu un urīnceļu asiņošanu, tostarp patoloģisku maksts asiņošanu vai pastiprinātu menstruāciju) un anēmiju. Tādējādi papildus atbilstoši klīniskai uzraudzībai, hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskā pārbaude var būt noderīga, lai atklātu slēptas asiņošanas un noteiktu atklātu asiņošanu klīnisko nozīmi, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu.

Vairākām pacientu apakšgrupām, kas sīkāk aprakstītas zemāk, ir paaugstināts asiņošanas risks. Šiem pacientiem pēc ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jānovēro asiņošanas komplikāciju un anēmijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. punktu).

Jebkāda neizskaidrojama hemoglobīna vai asinsspiediena pazemināšanās ir iemesls, lai meklētu asiņošanas vietu.

Lai gan ārstēšana ar rivaroksabānu neprasa rutīnu ekspozīcijas uzraudzību, rivaroksabāna līmeņa noteikšana ar kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora testu var būt noderīga izņēmuma gadījumos, kad informācija par rivaroksabāna ekspozīciju var palīdzēt pieņemt klīniskus lēmumus, piemēram, pārdozēšanas un neatliekamās ķirurģiskas ārstēšanas gadījumā (skatīt 5.1. un 5.2. punktu).

Pediatrijas populācija

Ir ierobežoti dati par bērniem ar cerebrālo vēnu un sinusu trombozi, kuriem ir CNS infekcija (skatīt 5.1. punktu). Pirms un rivaroksabāna terapijas laikā rūpīgi jāizvērtē asiņošanas risks.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem pacientiem ar smagu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) rivaroksabāna koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), kas var palielināt asiņošanas risku. Rivaroksabānu jālieto ar piesardzību pacientiem ar kreatinīna klīrensu 15–29 ml/min. Lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. punktu).

Rivaroksabānu Koanaa jālieto ar piesardzību pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaikus lieto citus zāles, kas palielina rivaroksabāna koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. punktu). Rivaroksabāna Koanaa nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem ar vidēji smagu vai smagu nieru darbības traucējumu (glomerulārās filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²), jo nav pieejami klīniskie dati.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Rivaroxaban Koanaa nav ieteicams lietot pacientiem, kuri vienlaikus saņem sistēmisku ārstēšanu ar azola antimikotikām (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru). Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori, tādēļ tās var palielināt rivaroksabāna koncentrāciju plazmā līdz klīniski nozīmīgam līmenim (vidēji 2,6 reizes), kas var palielināt asiņošanas risku. Nav pieejami klīniskie dati par bērniem, kuri vienlaikus saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP 3A4 un P-gp inhibitoriem (skatīt 4.5. punktu).

Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), acetilsalicilskābi un trombocītu agregācijas inhibitoriem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSRI) un serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNRI). Pacientiem, kuriem ir risks saslimt ar čūlainu kuņģa-zarnu trakta slimību, var apsvērt atbilstošu profilaktisku ārstēšanu (skatīt 4.5. punktu).

Citi hemorāģijas riska faktori

Tāpat kā citi antitrombotiskie līdzekļi, rivaroksabāns nav ieteicams pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram:

- iedzimtiem vai iegūtiem asinsvadu traucējumiem
- nekontrolēta smaga arterālā hipertensija
- citas kuņģa-zarnu trakta slimības bez aktīvas čūlas, kas var potenciāli izraisīt asiņošanas komplikācijas (piemēram, iekaisīga zarnu slimība, ezofagīts, gastrīts un gastroezofageāla refluksa slimība)
- vaskulārā retinopātija
- bronhiektazijas vai plaušu asiņošanas anamnēze

Vēža pacienti

Pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem var būt vienlaikus paaugstināts asiņošanas un trombozes risks. Antitrombotiskās ārstēšanas individuālais ieguvums jāizsver pret asiņošanas risku pacientiem ar aktīvu vēzi atkarībā no audzēja atrašanās vietas, pretvēža terapijas un slimības stadijas. Audzēji, kas atrodas gremošanas traktā vai uroģenitālajā traktā, ir saistīti ar paaugstinātu asiņošanas risku rivaroksabāna terapijas laikā.

Pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem, kuriem ir augsts asiņošanas risks, rivaroksabāna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. punktu).

Pacienti ar mākslīgām sirds vārstulēm

Rivaroksabānu nedrīkst lietot tromboprolifaksei pacientiem, kuriem neseno veikta transkatetera aortas vārstuļa aizstāšana (TAVR). Rivaroksabāna drošība un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protezēm, tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka rivaroksabāns nodrošina atbilstošu antikoagulāciju šai pacientu grupai. Šiem pacientiem ārstēšana ar Rivaroxaban Koanaa nav ieteicama.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tieši iedarbojošos perorālos antikoagulantus (DOAC), tostarp rivaroksabānu, nav ieteicams lietot pacientiem ar trombozes anamnēzi, kuriem diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Jo īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (lupusa antikoagulants, antikardiolipīna antivielas un anti-beta 2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu atkārtotu trombotisku notikumu sastopamību salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem veic PCI ar stenta ievietošanu

Klīniskie dati ir pieejami no intervences pētījuma, kura galvenais mērķis bija novērtēt drošumu pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem tiek veikta PCI ar stenta ievietošanu. Dati par efektivitāti šajā populācijā ir ierobežoti (skatīt 4.2. un 5.1. punktu). Nav pieejami dati par šādiem pacientiem ar insulta/pārejoša išēmiska insulta (TIA) anamnēzi.

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

Rivaroksabāns Koanaa nav ieteicams kā alternatīva nefrakcionētai heparīnai pacientiem ar plaušu emboliju, kuri ir hemodinamiski nestabili vai kuriem var būt nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija, jo rivaroksabāna drošība un efektivitāte šādās klīniskās situācijās nav pierādīta.

Spinālā/epidurālā anestēzija vai punkcija

Ja tiek izmantota neirāksuālā anestēzija (spinālā/epidurālā anestēzija) vai spinālā/epidurālā punkcija, pacientiem, kuriem tromboembolisko komplikāciju profilaksei tiek lietoti antitrombotiskie līdzekļi, pastāv risks attīstīties epidurālai vai spinālai hematomai, kas var izraisīt ilgstošu vai pastāvīgu paralīzi. Šo komplikāciju risks var palielināties, ja pēc operācijas tiek izmantoti epidurālie katetri vai vienlaikus lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi. Risku var palielināt arī traumatiska vai atkārtota epidurālā vai spinālā punkcija. Pacienti ir bieži jānovēro, lai konstatētu neiroloģiskas disfunkcijas pazīmes un simptomus (piemēram, kāju nejutīgums vai vājums, zarnu vai urīnpūšļa disfunkcija). Ja tiek novērota neiroloģiska disfunkcija, nepieciešama steidzama diagnostika un ārstēšana. Pirms neiroakšialas intervences ārstam jāapsver potenciālais ieguvums salīdzinājumā ar risku pacientiem, kuri saņem

antikoagulantus, vai pacientiem, kuriem antikoagulanti tiks nozīmēti tromboprolifaksei. Nav klīniskas pieredzes par 15 mg rivaroksabana lietošanu šādās situācijās.

Lai samazinātu iespējamo asiņošanas risku, kas saistīts ar rivaroksabāna un neirāksialās (epidurālās/spinālās) anestēzijas vai spinālās punkcijas vienlaicīgu lietošanu, jāņem vērā rivaroksabāna farmakokinētiskais profils. Epidurāla katetra ievietošana vai izņemšana vai lumbālā punkcija vislabāk veicama, ja rivaroksabana antikoagulanta iedarbība tiek novērtēta kā zema. Tomēr precīzs laiks, kad katram pacientam sasniedz pietiekami zemu antikoagulanta iedarbību, nav zināms, un tas jāapsver, ņemot vērā diagnostiskās procedūras steidzamību.

Epidurālā katetra izņemšanai, pamatojoties uz vispārējām PK īpašībām, pēc pēdējās rivaroksabana devas ievadīšanas jāpaiet vismaz 2x pusperiodam, t.i., vismaz 18 stundām jauniešiem un 26 stundām gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. punktu). Pēc katetra izņemšanas jāpaiet vismaz 6 stundām, pirms ievada nākamo rivaroksabana devu.

Ja rodas traumatiska punkcija, rivaroksabana ievadīšana jāatliek uz 24 stundām. Nav pieejami dati par neirāksialā katetra ievietošanas vai izņemšanas laiku bērniem, kuri lieto Rivaroxaban Koanaa. Šādos gadījumos jāpārtrauc rivaroksabana lietošana un jāapsver īslaicīgi darbojoša parenterāla antikoagulanta lietošana.

Devu rekomendācijas pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām iejaukšanās

Ja ir nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska iejaukšanās, Rivaroxaban Koanaa 15 mg lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms iejaukšanās, ja iespējams un pamatojoties uz ārsta klīnisko vērtējumu.

Ja procedūru nevar atlikt, palielinātais asiņošanas risks jāizvērtē, ņemot vērā ārstnieciskās iejaukšanās steidzamību.

Rivaroksabāna Koanaa lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk pēc invazīvās procedūras vai ķirurģiskas iejaukšanās, ja klīniskā situācija to ļauj un ārstējošais ārsts ir konstatējis atbilstošu hemostāzi (skatīt 5.2. punktu).

Gados vecāki pacienti

Ar vecumu var palielināties asiņošanas risks (skatīt 5.2. punktu).

Dermatoloģiskas reakcijas

Pēc zāļu laišanas tirgū novērošanas periodā ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un DRESS sindromu, kas saistītas ar rivaroksabana lietošanu (skatīt 4.8. punktu). Šķiet, ka pacientiem vislielākais risks saslimt ar šīm reakcijām ir terapijas sākumā: vairumā gadījumu reakcija parādās pirmajās ārstēšanas nedēļās. Rivaroksabāna lietošana jāpārtrauc, tiklīdz parādās smags ādas izsitumi (piemēram, izplatīti, intensīvi un/vai ar pūslēm) vai jebkādi citi paaugstinātas jutības simptomi kopā ar gļotādas bojājumiem.

Informācija par palīgvielām

Makrogolglicerolhidroksisterāts var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Šis zāļu produkts satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, t. i., tas būtībā ir „bez nātrija”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citas mijiedarbības formas

Mijiedarbības pakāpe bērnu populācijā nav zināma. Zemāk minētie mijiedarbības dati ir iegūti pieaugušajiem, un bērnu populācijā jāņem vērā 4.4. sadaļā minētie brīdinājumi.

CYP3A4 un P-gp inhibitori

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā) vai ritonaviru (600 mg divas reizes dienā) izraisīja vidējā rivaroksabana AUC palielināšanos 2,6 reizes/2,5 reizes un vidējā rivaroksabana $C_{maksimālā}$, kā arī ievērojami palielinājās farmakodinamiskā iedarbība, kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Tāpēc Rivaroxaban Koanaa lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaikus saņem sistēmisku ārstēšanu ar azola antimikotikām, piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un posakonazolu, vai HIV proteāzes inhibitoriem. Šīs aktīvās vielas ir spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori (skatīt 4.4. punktu).

Aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabana eliminācijas ceļiem, CYP3A4 vai P-gp, paredzams, mazāk palielina rivaroksabana koncentrāciju plazmā. Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas uzskatāms par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru, izraisīja vidējās rivaroksabāna AUC palielināšanos 1,5 reizes un $C_{(max)}$ palielināšanos 1,4 reizes. Mijiedarbība ar klaritromicīnu, visticamāk, nav klīniski nozīmīga vairumam pacientu, bet var būt potenciāli nozīmīga pacientiem ar augstu risku. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. punktu).

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja vidējā rivaroksabāna AUC un C_{max} palielināšanos 1,3 reizes. Mijiedarbība ar eritromicīnu, visticamāk, nav klīniski nozīmīga vairumam pacientu, bet var būt potenciāli nozīmīga pacientiem ar augstu risku. Pacientiem ar vieglu nieru darbības traucējumu eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā) izraisīja 1,8 reizes palielinājumu vidējā rivaroksabāna AUC un 1,6 reizes palielinājumu C_{max} salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu eritromicīns izraisīja vidējā rivaroksabāna AUC palielināšanos 2,0 reizes un $C_{(max)}$ palielināšanos 1,6 reizes salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Eritromicīna iedarbība papildina nieru darbības traucējumu iedarbību (skatīt 4.4. punktu).

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā), kas uzskatāms par vidēji stipru CYP3A4 inhibitoru, izraisīja vidējā rivaroksabāna AUC palielināšanos 1,4 reizes un vidējā C_{max} palielināšanos 1,3 reizes. Mijiedarbība ar flukonazolu, visticamāk, nav klīniski nozīmīga vairumam pacientu, bet var būt potenciāli nozīmīga pacientiem ar augstu risku. (Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: skatīt 4.4. punktu).

Ņemot vērā ierobežotos klīniskos datus par dronedarona lietošanu, vienlaikus lietot to kopā ar rivaroksabānu nav ieteicams.

Antikoagulanti

Pēc enoksaparīna (40 mg vienreizēja deva) un rivaroksabāna (10 mg vienreizēja deva) vienlaicīgas lietošanas novēroja papildus ietekmi uz anti-Xa faktora aktivitāti bez papildu ietekmes uz asins recēšanas testiem (PT, aPTT). Enoksaparīns neietekmēja rivaroksabāna farmakokinētiku. Paaugstināta asiņošanas riska dēļ jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus tiek ārstēti ar jebkuriem citiem antikoagulantiem (skatīt 4.3. un 4.4. punktu).

NSPVS/trombocītu agregācijas inhibitori

Pēc rivaroksabana (15 mg) un 500 mg naproksēna vienlaicīgas lietošanas netika novērota klīniski nozīmīga asiņošanas laika pagarināšanās. Tomēr atsevišķiem pacientiem var būt izteiktāka farmakodinamiskā reakcija.

Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas mijiedarbības novērotas, vienlaikus lietojot rivaroksabānu un 500 mg acetilsalicilskābi.

Klopidogrelam (300 mg sākuma deva, pēc tam 75 mg uzturošā deva) nebija farmakokinētiskas mijiedarbības ar rivaroksabānu (15 mg), bet daļai pacientu tika novērots nozīmīgs asiņošanas laika pagarinājums, kas nebija saistīts ar trombocītu agregāciju, P-selektīna vai GPIIb/IIIa receptoru līmeni. Jāievēro piesardzība, ja pacienti vienlaikus tiek ārstēti ar NPL (tostarp acetilsalicilskābi) un trombocītu agregācijas inhibitoriem, jo šie zāļu līdzekļi parasti palielina asiņošanas risku (skatīt 4.4. punktu).

SSRI/SNRI

Tāpat kā citiem antikoagulantiem, pastāv iespēja, ka pacientiem var palielināties asiņošanas risks, ja vienlaikus lieto SSRI vai SNRI, jo ir ziņots par to ietekmi uz trombocītiem. Vienlaikus lietojot Rivaroxaban klīniskajā programmā, visās ārstēšanas grupās tika novērots skaitliski augstāks smagu vai nesmagu klīniski nozīmīgu asiņošanu gadījumu skaits.

Varfarīns

Pārejot no K vitamīna antagonista varfarīna (INR 2,0 līdz 3,0) uz rivaroksabānu (20 mg) vai no rivaroksabāna (20 mg) uz varfarīnu (INR 2,0 līdz 3,0) palielināja protrombīna laiku/INR (Neoplastin) vairāk nekā aditīvi (var novērot atsevišķas INR vērtības līdz 12), savukārt ietekme uz aPTT, faktora Xa aktivitātes inhibīciju un endogēno trombīna potenciālu bija aditīva.

Ja vēlaties pārbaudīt rivaroksabana farmakodinamisko ietekmi pārveides periodā, var izmantot anti-Xa faktora aktivitāti, PiCT un Heptest, jo šos testus neietekmēja varfarīns. Ceturtajā dienā pēc pēdējās varfarīna devas visi testi (ieskaitot PT, aPTT, Xa faktora aktivitātes inhibīciju un ETP) atspoguļoja tikai rivaroksabana ietekmi.

Ja vēlaties pārbaudīt varfarīna farmakodinamisko iedarbību pārveides periodā, INR mērījumu var izmantot rivaroksabana C_{minimālā koncentrācija brīdī} (24 stundas pēc iepriekšējās rivaroksabana devas), jo šajā brīdī rivaroksabans minimāli ietekmē šo testu.

Netika novērota farmakokinētiska mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabānu.

CYP3A4 induktori

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 induktoru rifampicīnu izraisīja aptuveni 50 % samazinājumu vidējā rivaroksabana AUC, vienlaikus samazinot tā farmakodinamisko iedarbību.

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli (*Hypericum perforatum*)) var arī izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tāpēc jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīgas lietošanas, ja vien pacients netiek rūpīgi novērots, lai konstatētu trombozes pazīmes un simptomus.

Citas vienlaicīgas terapijas

Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas mijiedarbības netika novērotas, vienlaikus lietojot rivaroksabānu kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts), dīgoksīnu (P-gp substrāts), atorvastatīnu (CYP3A4 un P-gp substrāts) vai omeprazolu (protonu sūkņa inhibitors). Rivaroksabāns ne inhibē, ne inducē nekādas nozīmīgas CYP izoformas, piemēram, CYP3A4.

Laboratorijas parametri

Asins recēšanas parametri (piemēram, PT, aPTT, HepTest) tiek ietekmēti atbilstoši rivaroksabana darbības veidam (skatīt 5.1. punktu).

4.6 Auglība, grūtniecība un laktācija

Grūtniecība

Rivaroksabana drošība un efektivitāte grūtniecēm nav pierādīta. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. punktu). Sakarā ar iespējamo reproduktīvo toksicitāti, paaugstinātu asiņošanas risku un pierādījumiem, ka rivaroksabans Koanaa šķērso placentu, Rivaroxaban Koanaa ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. punktu).

Sievietēm, kas var kļūt grūtnieces, ārstēšanās laikā ar rivaroksabānu jāizvairās no grūtniecības.

Zīdīšana

Rivaroksabana drošība un efektivitāte sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, nav pierādīta. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem liecina, ka rivaroksabans izdalās ar pienu. Tāpēc Rivaroxaban Koanaa ir kontrindicēts zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. punktu). Jāpieņem lēmums par to, vai pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no ārstēšanas.

Auglība

Nav veikti īpaši pētījumi ar rivaroksabānu cilvēkiem, lai novērtētu ietekmi uz auglību. Pētījumā par vīriešu un sieviešu auglību žurkām ietekme netika novērota (skatīt 5.3. punktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot mehānismus

Rivaroksabāns Koanaa nelielā mērā ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot mehānismus. Ir ziņots par tādiem blakusparādībām kā sinkope (biežums: reti) un reibonis (biežums: bieži) (skatīt 4.8. punktu).

Pacientiem, kuriem novērotas šīs blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai darbot

4.8 Nevēlamas blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Rivaroksabana drošība ir novērtēta trīspadsmit galvenajos III fāzes pētījumos (skatīt 1. tabulu).

Kopumā 19 III fāzes pētījumos 69 608 pieaugušie pacienti un divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos 488 bērnu pacienti tika pakļauti rivaroksabana iedarbībai.

1. tabula: Pētījumā iesaistīto pacientu skaits, kopējā dienas deva un maksimālais ārstēšanas ilgums III fāzes pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem

Indikācija	Pacientu skaits*	Kopējā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
Venozās tromboembolijas (VTE) profilakse pieaugušajiem pacientiem, kuriem veic plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas	6097	10 mg	39 dienas
VTE profilakse pacientiem ar saslimšanām	3 997	10 mg	39 dienas
Dziļo vēnu trombozes (DVT), plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidīvu profilakse	6790	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 atkārtosšanās novēršana pilngadīgiem jaundzimušajiem un bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, pēc standarta antikoagulantu terapijas uzsākšanas	329	Pēc ķermeņa svara pielāgota deva, lai sasniegtu līdzīgu iedarbību kā pieaugušajiem, kurus ārstē no DVT ar 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā	12 mēneši
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru sirds vārstuļu defektiem	7750	20 mg	41 mēnesis
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc ACS	10 225	5 mg vai 10 mg, attiecīgi, kopā ar ASA vai ASA kopā ar klopīdogrelu vai tiklopidīnu	31 mēnesis

Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar CAD/PAD	18 244	5 mg kopā ar ASA vai 10 mg atsevišķi	47
	3256	5 mg vienlaikus lietojot ar ASA	42 mēneši

*Pacienti, kuri saņēma vismaz vienu rivaroksabana devu

**No VOYAGER PAD pētījuma

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma rivaroksabānu, bija asiņošana (skatīt 4.4. iedaļu un „Atsevišķu blakusparādību apraksts” zemāk) (2. tabula). Visbiežāk ziņotās asiņošanas bija epistaksis (4,5 %) un kuņģa-zarnu trakta asiņošana (3,8 %).

2. tabula: Asinsizplūdumu* un anēmijas gadījumu biežums pacientiem, kuri saņēma rivaroksabānu, pabeigtajos III fāzes pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem

Indikācija	Jebkāda asiņošana	Anēmija
Venozās tromboembolijas (VTE) profilakse pieaugušajiem pacientiem, kuriem veikta plānota gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas oper	6,8 % pacientu	5,9 % pacientu
Venozās tromboembolijas profilakse pacientiem ar sasilšanām pacientiem	12,6 % pacientu	2,1 % pacientu
DVT, PE ārstēšana un recidīvu profilakse	23 % pacientu	1,6 % pacientu
VTE ārstēšana un VTE atkārtotās profilakse pilngadīgiem jaundzimušajiem un bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, pēc standarta antikoagulantu terapijas uzsākšanas	39,5 % pacientu	4,6 % pacientu
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekšsirds fibrilāciju	28 uz 100 pacientu gadiem	2,5 uz 100 pacientu gadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem pēc ACS	22 uz 100 pacientu gadiem	1,4 uz 100 pacientu gadiem
Aterotrombotisko notikumu profilakse pacientiem ar CAD/PAD	6,7 uz 100 pacientu gadiem	0,15 uz 100 pacientu gadiem**
	8,38 uz 100 pacientiem gadiem #	0,74 uz 100 pacientiem gadiem*** #

* Visos rivaroksabāna pētījumos visi asiņošanas gadījumi tiek apkopoti, ziņoti un izvērtēti.

** COMPASS pētījumā anēmijas sastopamība ir zema, jo tika piemērota selektīva pieeja blakusparādību apkopošanai

***Tika piemērota selektīva pieeja blakusparādību apkopošanai.

No VOYAGER PAD pētījuma

Blakusparādību tabulu saraksts

Blakusparādību biežums, kas ziņots saistībā ar rivaroksabāna lietošanu pieaugušajiem un bērniem, ir apkopots 3. tabulā pēc orgānu sistēmu klasēm (MedDRA) un biežuma.

Sastopamības biežums ir definēts šādi:

ļoti bieži ($\geq 1/10$)

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$)

ļoti reti sastopamas ($< 1/10\ 000$)

nav zināms (nav iespējams novērtēt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem)

3. tabula: Visas blakusparādības, kas ziņotas pieaugušajiem pacientiem III fāzes klīniskajos pētījumos vai pēc zāļu laišanas tirgū* un divos II fāzes un divos III fāzes pētījumos bērnu pacientiem

Bieži	Retāk	Retas	Ļoti reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
Anēmija (ieskaitot attiecīgos laboratoriskos rādītājus)	Trombocitoze (ieskaitot trombocītu skaita palielināšanos) ^A , trombocitopēnija			
Imūnsistēmas traucējumi				
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts, angioedēma un alerģiska tūska		Anafilaktiskas reakcijas, tostarp anafilaktisks šoks	
Nervu sistēmas traucējumi				
Reibonis, galvassāpes	Smadzeņu un intrakraniāla asiņošana, sinkope			
Acu traucējumi				
Acu asiņošana (ieskaitot konjunktīvas asiņošanu)				
Sirds traucējumi				
	Tahikardija			
Asinsvadu traucējumi				
Hipotensija, hematoma				
Elpošanas, krūšu un mediastinālas sistēmas traucējumi				
Epistaksis, hemoptīze			Eozinofīliska pneimonija	
Gastrointestinālie traucējumi				
Smaganu asiņošana, gremošanas trakta asiņošana (ieskaitot taisnās zarnas asiņošanu), gremošanas trakta un vēdera sāpes, dispepsija, slikta dūša, aizcietējums ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē			
Aknu un žultspūšļa traucējumi				
Transamināžu palielināšanās	Aknu darbības traucējumi, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, paaugstināts asins sārmainās fosfatāzes līmenis ^A ,	Dzelte, bilirubīna konjugāta palielināšanās (ar vai bez ALT palielināšanās, vai arī bez tā), holestāze, hepatīts		

	paaugstināts GGT līmenis ^A	(tostarp hepatocelulāra bojājums)		
Ādas un zemādas audu traucējumi				
Nieze (t. sk. reti sastopami vispārējas niezes gadījumi), izsitumi, ekhimoze, ādas un zemādas asiņošana	Nātrene		Stevens-Johnson sindroms/toksiska epidermas nekrolīze, DRESS sindroms	
Muskuļu un skeleta sistēmas un saistaudu traucējumi				
Sāpes ekstremitātēs ^A	Hēmartroze	Muskuļu asiņošana		Kompartmenta sindroms, kas izraisīts ar asiņošanu
Nieru un urīnceļu traucējumi				
Urogenitālo ceļu asiņošana (ieskaitot hematūrija un menorāģija ^B), nieru darbības traucējumi (ieskaitot paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs paaugstināšanās, urīnvielas paaugstināšanās asinīs)				Nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja, kas rodas pēc asiņošanas, kas izraisa hipoperfūziju, Antikoagulantu izraisīta nefropātija
Vispārīgi traucējumi un reakcijas injekcijas vietā				
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējas spēka un enerģijas samazināšanās (tostarp nogurums un astēnija)	Slikta pašsajūta (tostarp nepatīkama sajūta)	Lokāls tūska ^A		
Izmeklējumi				
	Palielināts LDH ^A , palielināta lipāze ^A , palielināta amilāze ^A			
Traumas, saindēšanās un procedūru komplikācijas				

Pēcprocedūras asiņošana (ieskaitot pēcoperācijas anēmiju un brūces asiņošanu), kontūzija, brūces sekrēcija ^A		Vaskulāra pseidoaneirisma ^C		
---	--	--	--	--

A: novērota VTE profilaksē pieaugušajiem pacientiem, kuriem veikta plānota gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācija

B: novērots DVT, PE ārstēšanā un recidīvu profilaksē, kas ir ļoti izplatīta sievietēm < 55 gadiem

C: novērots kā reti sastopams aterosklerotisku notikumu profilaksē pacientiem pēc ACS (pēc perkutānas koronārās intervences)

*Izvēlētos III fāzes pētījumos tika piemērota iepriekš noteiktā selektīvā pieeja blakusparādību apkopošanai. Pēc šo pētījumu analīzes blakusparādību sastopamība nepalielinājās un netika identificētas jaunas zāļu blakusparādības.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Sakarā ar farmakoloģisko darbības veidu Rivaroxaban Koanaa lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu risku, ka var rasties slēpta vai atklāta asiņošana no jebkura audu vai orgāna, kas var izraisīt pēcasiņošanas anēmiju. Pazīmes, simptomi un smagums (ieskaitot letālu iznākumu) atšķiras atkarībā no asiņošanas un/vai anēmijas vietas un pakāpes vai apjoma (skatīt 4.9. iedaļu „Asiņošanas ārstēšana”). Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (t. i., deguna asiņošana, smaganu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, dzimumorgānu un urīnceļu asiņošana, tostarp patoloģiska maksts asiņošana vai pastiprināta menstruālā asiņošana) un anēmija tika novērota biežāk ilgstošas rivaroksabāna lietošanas laikā salīdzinājumā ar Tādējādi papildus atbilstoši klīniskai uzraudzībai, hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskā pārbaude var būt noderīga, lai atklātu slēptas asiņošanas un kvantitatīvi novērtētu klīniski nozīmīgas atklātas asiņošanas, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu. Asinsizplūdumu risks var palielināties noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar nekontrolētu smagu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. punktu „Hemorāģiskais risks”). Menstruālās asiņošanas var pastiprināties un/vai pagarināties.

Hemorāģiskas komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums, dispnoja un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos anēmijas dēļ ir novēroti sirds išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija.

Ir ziņots par rivaroksabāna izraisītām komplikācijām, kas saistītas ar smagu asiņošanu, piemēram, kompartimenta sindromu un nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ vai antikoagulantu izraisītu nefropātiju. Tāpēc, novērtējot jebkura pacienta, kas saņem antikoagulantus, stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespēja.

Pediatrijas populācija

VTE ārstēšana un VTE atkārtotās novēšana

Drošuma novērtējums bērniem un pusaudžiem balstās uz drošuma datiem no diviem II fāzes un viena III fāzes atklāta tipa aktīvi kontrolētiem pētījumiem ar pediatrikiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz 18 gadiem. Drošuma rezultāti dažādās pediatrijas vecuma grupās kopumā bija līdzīgi rivaroksabānam un salīdzināmajam līdzeklim. Kopumā 412 bērniem un pusaudžiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu, drošības profils bija līdzīgs pieaugušo populācijā novērotajam un bija vienāds visās vecuma apakšgrupās, lai gan novērtējums ir ierobežots nelielā pacientu skaita dēļ.

Pediatrijas pacientiem biežāk nekā pieaugušajiem tika novēroti galvassāpes (ļoti bieži, 16,7 %), drudzis (ļoti bieži, 11,7 %), deguna asiņošana (ļoti bieži, 11,2 %), vemšana (ļoti bieži, 10,7 %), tahikardija (bieži, 1,5 %), bilirubīna palielināšanās (bieži, 1,5 %) un konjugētā bilirubīna palielināšanās (retāk, 0,7 %) tika ziņots biežāk nekā pieaugušajiem. Tāpat kā pieaugušajiem, arī sievietēm pusaudžu vecumā pēc menarchē 6,6 % (bieži) novēroja menorāģiju. Trombocitopēnija, kas

novērota pēc zāļu laišanas tirgū pieaugušajiem, pediatrijas klīniskajos pētījumos bija bieži (4,6 %). Blakusparādības pediatrijas pacientiem galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Pēc zāļu reģistrācijas ir svarīgi ziņot par iespējamām blakusparādībām. Tas ļauj turpināt uzraudzīt zāļu lietderības un riska attiecību. Veselības aprūpes speciālistiem lūdzam ziņot par jebkurām iespējamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto valsts ziņošanas sistēmu.

4.9 Pārdozēšana

Pieaugušajiem ir ziņots par retām pārdozēšanas gadījumiem līdz 1960 mg. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas komplikācijas vai citas blakusparādības (skatīt sadaļu „” („Asiņošanas ārstēšana”). Par bērniem ir pieejami ierobežoti dati. Sakarā ar ierobežoto absorbciju pieaugušajiem, lietojot 50 mg rivaroksabāna vai lielākas devas, kas pārsniedz terapeitisko devu, nav sagaidāms maksimālais efekts bez turpmākas vidējās plazmas koncentrācijas palielināšanās, tomēr par bērniem, lietojot devas, kas pārsniedz terapeitisko devu, dati nav pieejami.

Pieaugušajiem ir pieejams specifisks pretlīdzeklis (andeksanets alfa), kas antagonizē rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību, bet tā iedarbība bērniem nav pierādīta (skatīt andeksaneta alfa zāļu aprakstu).

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

Asinsizplūduma ārstēšana

Ja pacientam, kas lieto rivaroksabānu, rodas asiņošanas komplikācijas, nākamā rivaroksabāna devas lietošana jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši situācijai. Rivaroksabāna pusperiods pieaugušajiem ir aptuveni 5 līdz 13 stundas. Pusperiods bērniem, kas aprēķināts, izmantojot populācijas farmakokinētiskās (popPK) modelēšanas metodes, ir īsāks (skatīt 5.2. punktu). Ārstēšana jāindividualizē atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Vajadzības gadījumā var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas epistaksis gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanas kontroles procedūrām, šķidruma aizstāšanu un hemodinamisko atbalstu, asins produktus (saspiestas sarkanās asins šūnas vai svaigu saldētu plazmu, atkarībā no saistītās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītus.

Ja asiņošanu nevar kontrolēt ar iepriekš minētajiem pasākumiem, jāapsver vai nu specifiska Xa faktora inhibitoriem pretlīdzekļa (andeksaneta alfa) ievadīšana, kas antagonizē rivaroksabāna farmakodinamisko iedarbību, vai specifiska prokoagulanta, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PCC), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APCC) vai rekombinanta VIIa faktora (r-FVIIa) ievadīšana. Tomēr pašlaik klīniskā pieredze ar šo zāļu lietošanu pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem rivaroksabānu, ir ļoti ierobežota. Ieteikums ir balstīts arī uz ierobežotiem neklīniskajiem datiem. Atkārtota rekombinētā VIIa faktora devas lietošana ir jāapsver un jāitirē atkarībā no asiņošanas uzlabojuma. Atkarībā no vietējās pieejamības, smagas asiņošanas gadījumā ir jāapsver konsultācija ar koagulācijas speciālistu (skatīt 5.1. punktu).

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns ietekmētu rivaroksabāna antikoagulantu aktivitāti. Pieredze ar traneksamīnskābi ir ierobežota, bet pieredze ar aminokaprionskābi un aprotinīnu pieaugušajiem, kuri lieto rivaroksabānu, nav vispār. Nav pieredzes par šo līdzekļu lietošanu bērniem, kuri lieto rivaroksabānu. Nav ne zinātnisku pamatojumu, ne pieredzes par sistēmiskā hemostatiskā desmopresīna lietošanu pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu. Sakarā ar augsto saistīšanos ar plazmas proteīniem nav sagaidāms, ka rivaroksabāns būtu dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Rivaroksabāns ir ļoti selektīvs tiešais Xa faktora inhibitors ar bioloģisko pieejamību pēc perorālas lietošanas. Xa faktora inhibīcija

Xa faktora inhibīcija pārtrauc asins recēšanas kaskādes iekšējo un ārējo ceļu, inhibējot gan trombīna veidošanos, gan trombu attīstību. Rivaroksabāns neinhibē trombīnu (aktivizēto II faktoru) un nav pierādīta ietekme uz trombocītiem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem novērota devas atkarīga faktora Xa aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabāns ietekmē protrombīna laiku (PT) devas atkarīgā veidā, kas ir cieši saistīts ar plazmas koncentrāciju (r vērtība ir 0,98), ja analīzei izmanto Neoplastin. Citi reaģenti sniegtu atšķirīgus rezultātus. PT rādījums jāizsaka sekundēs, jo INR ir kalibrēts un validēts tikai kumarinam un to nevar izmantot citiem antikoagulantiem.

Pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu DVT un PE ārstēšanai un recidīvu profilaksei, PT (Neoplastin) 5/95 percentiles 2–4 stundas pēc tablešu lietošanas (t. i., maksimālās iedarbības brīdī) 15 mg rivaroksabāna divas reizes dienā bija no 17 līdz 32 sekundēm, bet 20 mg rivaroksabāna vienu reizi dienā — no 15 līdz 30 sekundēm. Minimālajā koncentrācijā (8–16 stundas pēc tabletes ieņemšanas) 5/95 percentiles 15 mg divas reizes dienā bija no 14 līdz 24 sekundēm, bet 20 mg vienu reizi dienā (18–30 stundas pēc tabletes ieņemšanas) – no 13 līdz 20 sekundēm.

Pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuri saņēma rivaroksabānu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, 5/95 percentiles PT (Neoplastin) 1–4 stundas pēc tabletes ieņemšanas (t. i., maksimālās iedarbības brīdī) pacientiem, kuri tika ārstēti ar 20 mg vienu reizi dienā, bija no 14 līdz 40 sekundēm, bet pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu, kuri tika ārstēti ar 15 mg vienu reizi dienā, bija no 10 līdz 50 sekundēm. Minimālajā koncentrācijā (16–36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 percentiles pacientiem, kuri tika ārstēti ar 20 mg vienu reizi dienā, bija no 12 līdz 26 sekundēm, bet pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu, kuri tika ārstēti ar 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sekundēm.

Klīniskā farmakoloģijas pētījumā par rivaroksabāna farmakodinamikas atgriezenisko iedarbību veselīgiem pieaugušajiem (n = 22) tika novērtēta divu dažādu PCC veidu (3 faktoru PCC (II, IX un X faktori) un 4 faktoru PCC (II, VII, IX un X faktori)) vienreizējas devas (50 IU/kg) iedarbība. 3 faktoru PCC samazināja vidējās Neoplastin PT vērtības aptuveni par 1,0 sekundi 30 minūšu laikā, salīdzinot ar aptuveni 3,5 sekunžu samazinājumu, kas novērots ar 4 faktoru PCC. Pretstatā tam 3 faktoru PCC kopumā bija lielāka un ātrāka ietekme uz endogēnās trombīna veidošanās izmaiņu atgriezenisko ietekmi nekā 4 faktoru PCC (skatīt 4.9. punktu).

Aktivētais daļējais tromboplastīna laiks (aPTT) un HepTest arī pagarinās atkarībā no devas, tomēr tos neiesaka izmantot rivaroksabāna farmakodinamiskās iedarbības novērtēšanai. Klīniskajā praksē nav nepieciešams uzraudzīt koagulācijas parametrus ārstēšanas laikā ar rivaroksabānu.

Tomēr, ja tas ir klīniski indicēts, rivaroksabāna līmeni var noteikt ar kalibrētiem kvantitatīviem anti-Xa faktora testiem (skatīt 5.2. punktu).

Pediatrijas populācija

PT (neoplastīna reaģents), aPTT un anti-Xa tests (ar kalibrētu kvantitatīvu testu) parāda ciešu korelāciju ar plazmas koncentrācijām bērniem. Korelācija starp anti-Xa un plazmas koncentrācijām ir lineāra ar slīpumu tuvu 1. Var būt atsevišķas atšķirības ar augstākiem vai zemākiem anti-Xa rādītājiem salīdzinājumā ar atbilstošajām plazmas koncentrācijām. Nav nepieciešams veikt rutīnu koagulācijas parametru monitoringu klīniskās ārstēšanas laikā ar rivaroksabānu. Tomēr, ja tas ir klīniski indicēts, rivaroksabāna koncentrāciju var noteikt ar kalibrētiem kvantitatīviem anti-Xa faktora testiem mcg/l (skatīt 5.2. sadaļas 13. tabulu, kurā norādītas novērotās rivaroksabāna koncentrācijas plazmā bērniem). Ja anti-Xa tests tiek izmantots, lai noteiktu rivaroksabāna koncentrāciju plazmā bērniem, jāņem vērā

kvantitatīvās noteikšanas apakšējā robeža. Nav noteikta efektivitātes vai drošības notikumu sliekšņa vērtība.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju

Rivaroksabana klīniskā programma tika izstrādāta, lai pierādītu rivaroksabana efektivitāti insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju. Pamatīgajā dubultaklā pētījumā ROCKET AF 14 264 pacientiem tika nozīmēts vai nu rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min), vai varfarīns, kura deva tika titrēta līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons 2,0–3,0). Vidējais ārstēšanas ilgums bija 19 mēneši, un kopējais ārstēšanas ilgums bija līdz 41 mēnesim. 34,9 % pacientu tika ārstēti ar acetilsalicilskābi un 11,4 % tika ārstēti ar III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem, tostarp amiodaronu.

Rivaroksabāns nebija mazāk efektīvs nekā varfarīns attiecībā uz primāro kombinēto galarezultātu – insulta un ne-CNS sistēmiskas embolijas gadījumiem. Protokola atbilstošajā ārstēto pacientu populācijā insults vai sistēmiska embolija radās 188 pacientiem, kuri lietoja rivaroksabānu (1,71 % gadā), un 241 pacientam, kuri lietoja varfarīnu (2,16 % gadā) (HR 0,79; 95 % CI, 0,66–0,96; P<0,001 par nekaitīgumu). No visiem randomizētajiem pacientiem, kas tika analizēti saskaņā ar ITT, primārie notikumi tika novēroti 269 pacientiem, kuri lietoja rivaroksabānu (2,12 % gadā), un 306 pacientiem, kuri lietoja varfarīnu (2,42 % gadā) (HR 0,88; 95 % CI, 0,74–1,03; P<0,001 par nekaitīgumu; P=0,117 par pārkāpumu). Rezultāti par sekundārajiem galapunktiem, kas pārbaudīti hierarhiskā secībā ITT analīzē, ir parādīti 4. tabulā.

Varfarīna grupas pacientiem INR vērtības bija terapeitiskajā diapazonā (2,0 līdz 3,0) vidēji 55 % gadījumu (mediana, 58 %; interkvartilais diapazons, 43 līdz 71). Rivaroksabana iedarbība neatšķīrās atkarībā no centra TTR (laiks mērķa INR diapazonā no 2,0 līdz 3,0) līmeņa vienāda lieluma kvartilēs (P=0,74 mijiedarbībai). Augstākajā kvartilē atbilstoši centram riska attiecība (HR) ar rivaroksabānu salīdzinājumā ar varfarīnu bija 0,74 (95 % CI, 0,49–1,12).

Galvenā drošības iznākuma (klīniski nozīmīgi smagi un nesmagas asiņošanas gadījumi) sastopamības rādītāji abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi (sk. 5. tabulu).

4. tabula: III fāzes ROCKET AF pētījuma efektivitātes rezultāti

Pētījuma populācija	ITT analīzes par efektivitāti pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu) Notikumu biežums (100 pt-gadā)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (100 pacienti gadā)	HR (95 % CI) p-vērtība, pārkāpuma tests
Insults un sistēmiska embolija, kas nav saistīta ar CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117
Insults, sistēmiska embolija, kas nav saistīta ar centrālo nervu sistēmu, un asinsvadu nāve	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Insults, sistēmiska embolija, kas nav saistīta ar centrālo nervu sistēmu, asinsvadu 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: III fāzes ROCKET AF pētījuma drošības rezultāti

Pētījuma populācija	Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju^{a)}		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacienti ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu) Notikumu biežums (100 pt-gadā)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (100 pacienti gadā)	HR (95 % CI) p-vērtība
Nopietni un nenopietni klīniski nozīmīgi asiņošanas gadījumi	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Nopietni asiņošanas gadījumi	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 koncentrētu sarkano asins šūnu vai pilnas asinis pārliešana*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Nenozīmīgi klīniski nozīmīgi asiņošanas gadījumi	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Mirstība no jebkāda iemesla	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) Drošības populācija, ārstēšanās laikā

* Nomināli nozīmīgs

Papildus III fāzes ROCKET AF pētījumam tika veikts prospektīvs, vienkāršots, pēc reģistrācijas, neintervences, atklāts kohortu pētījums (XANTUS) ar centrālo iznākumu novērtēšanu, ieskaitot tromboemboliskos notikumus un smagu asiņošanu. 6704 pacienti ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju tika iekļauti pētījumā, lai novērstu insulta un necentrālās nervu sistēmas (CNS) sistēmisko emboliju klīniskajā praksē. Vidējais CHADS₂ rādītājs bija 1,9 un HAS-BLED rādītājs bija 1,9 un 2,0 pētījumā XANTUS, salīdzinot ar vidējo CHADS₂ un HAS-BLED rādītāju 3,5 un 2,8 pētījumā ROCKET AF. Smagas asiņošanas gadījumi tika novēroti 2,1 gadījumā uz 100 pacientu gadiem. Letālas asiņošanas gadījumi tika ziņoti 0,2 gadījumā uz 100 pacientu gadiem, bet intrakraniālas asiņošanas gadījumi – 0,4 gadījumā uz 100 pacientu gadiem. Insults vai sistēmiska embolija, kas nav saistīta ar CNS, tika reģistrēta 0,8 gadījumā uz 100 pacientu gadiem. Šie novērojumi klīniskajā praksē atbilst šīs indikācijas noteiktajam drošības profilam.

Pēc reģistrācijas veiktajā neintervencionālajā pētījumā, kurā piedalījās vairāk nekā 162 000 pacientu no četrām valstīm, rivaroksabāns tika parakstīts insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju. Išēmiskā insulta gadījumu biežums bija 0,70 (95 % CI 0,44–1,13) uz 100 pacientu gadiem. Asinsizplūdumi, kas izraisīja hospitalizāciju, notika ar saslimstības rādītājiem uz 100 pacientu gadiem 0,43 (95 % CI 0,31–0,59) intrakraniāliem

asinsizplūdumiem, 1,04 (95 % CI 0,65–1,66) gastrointestināliem asinsizplūdumiem, 0,41 (95 % CI 0,31–0,53) urogenitālās asiņošanas gadījumā un 0,40 (95 % CI 0,25–0,65) citu asiņošanas gadījumu skaits.

Pacienti, kuriem veikta kardioversija

Prospektīvs, randomizēts, atklāts, daudzcentru, izpētes pētījums ar aklo gala punktu novērtējumu (X-VERT) tika veikts 1504 pacientiem (kas iepriekš nav lietojuši perorālos antikoagulantus un ir iepriekš ārstēti) ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem bija plānota kardioversija, lai salīdzinātu rivaroksabānu ar devu pielāgotu VKA (randomizēts 2:1) sirds un asinsvadu notikumu profilaksei. Tika izmantotas TEE vadītas (1–5 dienas pirms ārstēšanas) vai konvencionālas kardioversijas (vismaz trīs nedēļas pirms ārstēšanas) stratēģijas. Primārais efektivitātes rādītājs (visi insulta gadījumi, pārejoša išēmiska lēkme, sistēmiska embolija, kas nav saistīta ar CNS, miokarda infarkts (MI) un sirds un asinsvadu nāve) tika novērots 5 (0,5 %) pacientiem rivaroksabāna grupā (n = 978) un 5 (1,0 %) pacientiem VKA grupā (n = 492; RR 0,50; 95 % CI 0,15–1,73; modificēta ITT populācija). Galvenais drošības rādītājs (smaga asiņošana) tika novērots 6 (0,6 %) un 4 (0,8 %) pacientiem rivaroksabāna (n = 988) un VKA (n = 499) grupā (RR 0,76; 95 % CI 0,21–2,67; drošības populācija). Šis izpētes pētījums parādīja, ka rivaroksabāna un VKA ārstēšanas grupas ir salīdzināmas efektivitātes un drošības ziņā kardioversijas gadījumā.

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

Tika veikts randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums (PIONEER AF-PCI) ar 2124 pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stenta ievietošanu primāras aterosklerotiskas sasilšanas dēļ, lai salīdzinātu divu rivaroksabāna režīmu un viena VKA režīma drošumu. Pacienti tika randomizēti 1:1:1 proporcijā kopējai 12 mēnešu terapijai. Pacienti ar insulta vai TIA anamnēzi tika izslēgti.

1. grupa saņēma rivaroksabānu 15 mg vienu reizi dienā (10 mg vienu reizi dienā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min) plus P2Y12 inhibitoru. 2. grupa saņēma rivaroksabānu 2,5 mg divas reizes dienā plus DAPT (duāla antitrombocītu terapija, t.i., klopidoģrelu 75 mg [vai alternatīvu P2Y12 inhibitoru] plus zemu devu acetilsalicilskābi (ASA)) 1 vai 6 vai 12 mēnešus, pēc tam rivaroksabānu 15 mg (vai 10 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30–49 ml/min) reizi dienā plus zemu devu ASA. 3. grupa saņēma devu pielāgotu VKA plus DAPT 1, 6 vai 12 mēnešus, pēc tam devu pielāgotu VKA plus zemu devu ASA.

Primārais drošības galarezultāts, klīniski nozīmīgi asiņošanas gadījumi, tika novēroti 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) un 167 (24,0 %) pacientiem 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā, attiecīgi (HR 0,59; 95 % CI 0,47–0,76; p<0,001 un HR 0,63; 95 % CI 0,50–0,80; p<0,001). Sekundārais galarezultāts (sirds un asinsvadu notikumu kombinācija — sirds un asinsvadu nāve, MI vai insults) tika novērots attiecīgi 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) un 36 (5,2 %) pacientiem 1. grupā, 2. grupā un 3. grupā. Katrs no rivaroksabāna režīmiem parādīja nozīmīgu klīniski nozīmīgu asiņošanas gadījumu samazinājumu salīdzinājumā ar VKA režīmu pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju, kuriem tika veikta PCI ar stenta ievietošanu.

PIONEER AF-PCI galvenais mērķis bija novērtēt drošumu. Dati par efektivitāti (ieskaitot tromboemboliskos notikumus) šajā populācijā ir ierobežoti.

DVT, PE ārstēšana un atkārtotas DVT un PE profilakse

Rivaroksabāna klīniskā programma tika izstrādāta, lai pierādītu rivaroksabāna efektivitāti akūtas DVT un PE sākotnējā un turpinātā ārstēšanā un atkārtotas DVT un PE profilaksē.

Četrās randomizētās kontrolētās III fāzes klīniskās pētījumos (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension un Einstein Choice) tika pētīti vairāk nekā 12 800 pacienti, un papildus tika veikta iepriekš definēta Einstein DVT un Einstein PE pētījumu apvienotā analīze. Kopējais ārstēšanas ilgums visos pētījumos bija līdz 21 mēnesim.

Einstein DVT pētījumā tika izpētīti 3449 pacienti ar akūtu DVT, lai ārstētu DVT un novērstu atkārtotu DVT un PE (pacienti ar simptomātisku PE tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā sprieduma.

Akūtas DVT sākotnējai 3 nedēļu ārstēšanai divas reizes dienā tika lietots 15 mg rivaroksabāns. Pēc tam tika lietots 20 mg rivaroksabāns vienu reizi dienā.

Einstein PE pētījumā tika pētīti 4832 pacienti ar akūtu PE, lai novērtētu PE ārstēšanu un atkārtotas DVT un PE profilaksi. Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā sprieduma.

Akūtas PE sākotnējai ārstēšanai trīs nedēļas divas reizes dienā tika lietots 15 mg rivaroksabāns. Pēc tam tika lietots 20 mg rivaroksabāns vienu reizi dienā.

Gan Einstein DVT, gan Einstein PE pētījumā salīdzinošā ārstēšanas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas kombinācijā ar K vitamīna antagonistu, līdz PT/INR sasniedza terapeitisko diapazonu ($\geq 2,0$). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonistu, kura devu pielāgoja, lai PT/INR vērtības saglabātu terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

Einstein Extension pētījumā tika pētīti 1197 pacienti ar DVT vai PE, lai novērstu atkārtotu DVT un PE. Ārstēšanas ilgums bija papildu 6 vai 12 mēneši pacientiem, kuri bija pabeiguši 6 līdz 12 mēnešu ārstēšanu venozās tromboembolijas gadījumā atkarībā no pētnieka klīniskā sprieduma. Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā tika salīdzināts ar placebo.

Einstein DVT, PE un Extension izmantoja tos pašus iepriekš noteiktos primāros un sekundāros efektivitātes rezultātus. Primārais efektivitātes rezultāts bija simptomātiska atkārtota VTE, kas definēta kā atkārtotas DVT vai letālas vai neletālas PE kombinācija. Sekundārais efektivitātes rezultāts tika definēts kā atkārtotas DVT, neletālas PE un vispārējās mirstības kombinācija.

Einstein Choice pētījumā tika pētīti 3396 pacienti ar apstiprinātu simptomātisku DVT un/vai PE, kuri bija pabeiguši 6–12 mēnešu antikoagulantu ārstēšanu, lai novērstu letālu PE vai neletālu simptomātisku atkārtotu DVT vai PE. Pacienti, kuriem bija indikācija turpināt ārstnieciskas devas antikoagulantu ārstēšanu ar u, tika izslēgti no pētījuma. Ārstēšanas ilgums bija līdz 12 mēnešiem atkarībā no individuālās randomizācijas datuma (mediana: 351 diena). Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā un rivaroksabāns 10 mg vienu reizi dienā tika salīdzināts ar 100 mg acetilsalicilskābes vienu reizi dienā.

Primārais efektivitātes rādītājs bija simptomātiska recidivējoša VTE, kas definēta kā recidivējoša DVT vai letāla vai neletāla PE kombinācija.

Einstein DVT pētījumā (sk. 6. tabulu) tika pierādīts, ka rivaroksabāns nav mazāk efektīvs nekā enoksaparīns/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes rādītāju ($p < 0,0001$ (mazākās efektivitātes tests); HR: 0,680 (0,443–1,042), $p=0,076$ (pārākuma tests)). Iepriekš noteiktā tīrā klīniskā ieguvuma (primārais efektivitātes rādītājs plus smagi asiņošanas gadījumi) HR bija 0,67 (95 % CI: 0,47–0,95), nominālā p vērtība $p=0,027$) par labu rivaroksabanam. INR vērtības bija terapeitiskajā diapazonā vidēji 60,3 % no laika vidējā ārstēšanas ilguma 189 dienu laikā un 55,4 %, 60,1 % un 62,8 % no laika attiecīgi 3, 6 un 12 mēnešu paredzētajā ārstēšanas ilguma grupās. Enoxaparin/VKA grupā nebija skaidras saistības starp vidējo centra TTR (laiks mērķa INR diapazonā 2,0–3,0) līmeni vienāda lieluma tercīlēs un atkārtotas VTE sastopamību ($P=0,932$ mijiedarbībai). Augstākajā tercīlē saskaņā ar centru HR ar rivaroksabānu salīdzinājumā ar varfarīnu bija 0,69 (95 % CI: 0,35–1,35).

Primārā drošības iznākuma (smagi vai klīniski nozīmīgi nesmagas asiņošanas gadījumi), kā arī sekundārā drošības iznākuma (smagi asiņošanas gadījumi) sastopamības rādītāji abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

6. tabula: III fāzes Einstein DVT pētījuma efektivitātes un drošības rezultāti

Pētījuma populācija	3449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
	Rivaroksabāns ^{a)}	Enoxaparin/VKA ^{b)}
Ārstēšanas deva un ilgums	3, 6 vai 12 mēneši	3, 6 vai 12 mēneši

	N=1731	N=1718
Simptomātiska atkārtota VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Simptomātiska atkārtota PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Simptomātiska atkārtota DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1 %)	0
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Smaga vai klīniski nozīmīga nesmagā asiņošana	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Nopietni asiņošanas gadījumi	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- a) Rivaroksabāns 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā
b) Enoxaparin vismaz 5 dienas, pārklājoties ar VKA un pēc tam turpinot lietot VKA
* p < 0,0001 (ne mazāka efektivitāte nekā iepriekš noteiktā HR 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (pārākums)

Einstein PE pētījumā (sk. 7. tabulu) tika pierādīts, ka rivaroksabāns nav mazāk efektīvs nekā enoksaparin/VKA attiecībā uz primāro efektivitātes rādītāju (p=0,0026 (mazākuma tests); HR: 1,123 (0,749–1,684)). Iepriekš noteiktā tūrā klīniskā ieguvuma (primārais efektivitātes rādītājs plus smagi asiņošanas gadījumi) HR bija 0,849 (95 % CI: 0,633–1,139), nominālā p vērtība p = 0,275). INR vērtības bija terapeitiskajā diapazonā vidēji 63 % no laika vidējā ārstēšanas ilguma 215 dienu laikā un 57 %, 62 % un 65 % no laika attiecīgi 3, 6 un 12 mēnešu paredzētajā ārstēšanas ilguma grupās. Enoxaparin/VKA grupā nebija skaidras saistības starp vidējo centra TTR (laiks mērķa INR diapazonā 2,0–3,0) līmeni vienāda lieluma tercilēs un atkārtotas VTE sastopamību (p=0,082 mijiedarbībai). Augstākajā tercilē saskaņā ar centru HR ar rivaroksabānu salīdzinājumā ar varfarīnu bija 0,642 (95 % CI: 0,277–1,484).

Primārā drošības iznākuma (smagi vai klīniski nozīmīgi nesmagas asiņošanas gadījumi) sastopamības rādītāji bija nedaudz zemāki rivaroksabāna ārstēšanas grupā (10,3 % (249/2412)) nekā enoksaparin/VKA ārstēšanas grupā (11,4 % (274/2405)). Sekundārā drošības iznākuma (smagas asiņošanas gadījumi) sastopamība bija zemāka rivaroksabāna grupā (1,1 % (26/2412)) nekā enoksaparin/VKA grupā (2,2 % (52/2405)) ar HR 0,493 (95 % CI: 0,308–0,789).

7. tabula: III fāzes Einstein PE pētījuma efektivitātes un drošības rezultāti

Pētījuma populācija	4832 pacienti ar akūtu simptomātisku PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=2419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=2413
Simptomātiska atkārtota VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Simptomātiska atkārtota PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Simptomātiska atkārtota DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Simptomātiska PE un DVT	0	2 (<0,1 %)
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Smaga vai klīniski nozīmīga nesmagā asiņošana	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Smagas asiņošanas gadījumi	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) Rivaroksabāns 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā
b) Enoxaparin vismaz 5 dienas, pārklājoties ar VKA un pēc tam turpinot lietot VKA
*p < 0,0026 (ne mazāka efektivitāte nekā iepriekš noteiktā HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Tika veikta iepriekš noteiktā Einstein DVT un PE pētījumu rezultātu apkopotā analīze (skatīt 8. tabulu).

8. tabula: Efektivitātes un drošības rezultāti no apvienotās analīzes par III fāzes Einstein DVT un Einstein PE

Pētījuma populācija	8281 pacients ar akūtu simptomātisku DVT vai PE	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 3, 6 vai 12 mēneši N=4150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vai 12 mēneši N=4131
Simptomātiska recidivējoša VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Simptomātiska atkārtota PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Simptomātiska atkārtota DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Simptomātiska PE un DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Smaga vai klīniski nozīmīga nesmagā asiņošana	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Smagas asiņošanas gadījumi	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparin vismaz 5 dienas, pārklājoties ar VKA un pēc tam turpinot lietot VKA

* p < 0,0001 (ne mazāka efektivitāte nekā iepriekš noteiktā HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Iepriekš noteiktā neto klīniskā ieguvuma (primārais efektivitātes rādītājs plus smagi asiņošanas gadījumi) apkopotajā analīzē tika ziņots ar HR 0,771 ((95 % CI: 0,614 - 0,967), nominālā p vērtība p= 0,0244).

Einstein paplašinātajā pētījumā (sk. 9. tabulu) rivaroksabāns bija pārāks par placebo primāro un sekundāro efektivitātes rādītāju ziņā. Primārajā drošības rādītājā (smagas asiņošanas gadījumi) pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 20 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo tika novērota nesignifikanta, skaitliski augstāka saslīkstības rādītāja vērtība. Sekundārajā drošības rādītājā (smagas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījumi) pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 20 mg vienu reizi dienā, salīdzinot ar placebo, bija augstāks saslīkstības rādītājs.

9. tabula: III fāzes Einstein paplašinātā pētījuma efektivitātes un drošības rezultāti

Pētījuma populācija	1197 pacienti turpināja ārstēšanu un profilaksi pret atkārtotu venozās tromboembolijas rašanos	
Ārstēšanas deva un ilgums	Rivaroksabāns ^{a)} 6 vai 12 mēneši N=602	Placebo 6 vai 12 mēneši N=594
Simptomātiska recidivējoša VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Simptomātiska atkārtota PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Simptomātiska atkārtota DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Nopietni asiņošanas gadījumi	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klīniski nozīmīgi neliela apjoma asiņošana	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabāns 20 mg vienu reizi dienā

*p < 0,0001 (pārākums), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

Einstein Choice pētījumā (sk. 10. tabulu) rivaroksabāns 20 mg un 10 mg devās bija pārāks par 100 mg acetilsalicilskābi attiecībā uz primāro efektivitātes rādītāju. Galvenais drošības rādītājs (smagas asiņošanas gadījumi) bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 20 mg un 10 mg vienu reizi dienā, salīdzinot ar 100 mg acetilsalicilskābi.

10. tabula: III fāzes pētījuma Einstein Choice efektivitātes un drošības rezultāti

Pētījuma populācija	3396 pacienti turpināja profilaksi pret atkārtotu venozās tromboembolijas rašanos		
Ārstēšanas deva	Rivaroksabāns 20 mg	Rivaroksabāns 10	ASA 100 mg vienu

	vienu reizi dienā N=1107	mg vienu reizi dienā N	reizi dienā N=1131
Ārstēšanas ilguma mediāna [starpkvartiliskais 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 atkārtota PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Simptomātiska atkārtota DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Letāla PE/nāve, ja PE nevar izslēgt	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Simptomātiska atkārtota VTE, MI, insults vai ne-CNS sistēmiska embolija	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Smagas asiņošanas gadījumi	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klīniski nozīmīga neliela asiņošana	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Simptomātiska atkārtota VTE vai smaga asiņošana (neto klīniskais ieguvums)	23 (2,1 %) +	17 (1,5 %) ++	53 (4,7 %)

*p<0,001 (pārākums) Rivaroksabāns 20 mg reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg reizi dienā; HR=0,34 (0,20–0,59)

** p<0,001 (pārākums) Rivaroksabāns 10 mg reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg reizi dienā; HR=0,26 (0,14–0,47)

+Rivaroksabāns 20 mg reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg reizi dienā; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nomināls)

++ Rivaroksabāns 10 mg reizi dienā salīdzinājumā ar ASA 100 mg reizi dienā; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nomināls)

Papildus III fāzes EINSTEIN programmai tika veikts prospektīvs, neintervences, atklāts kohortu pētījums (XALIA) ar centrālo iznākumu novērtēšanu, tostarp atkārtotu VTE, smagu asiņošanu un nāvi no sirds un asinsvadu slimībām (). Pētījumā tika iekļauti 5142 pacienti ar akūtu DVT, lai izpētītu rivaroksabana ilgtermiņa drošumu salīdzinājumā ar standarta antikoagulantu terapiju klīniskajā praksē. Smagu asiņošanu, atkārtotu VTE un vispārējo mirstību rivaroksabana lietošanas gadījumā bija attiecīgi 0,7 %, 1,4 % un 0,5 %. Pacientu sākotnējās īpašības, tostarp vecums, vēzis un nieru darbības traucējumi, atšķīrās. Lai koriģētu izmērītās sākotnējās atšķirības, tika izmantota iepriekš noteiktā stratificētā analīze, taču, neskatoties uz to, rezultātus var ietekmēt atlikušās sajaukšanas. Koriģētie HR, salīdzinot rivaroksabānu un standarta terapiju attiecībā uz smagu asiņošanu, atkārtotu VTE un mirstību no jebkāda cēloņa, bija attiecīgi 0,77 (95 % CI 0,40–1,50), 0,91 (95 % CI 0,54–1,54) un 0,51 (95 % CI 0,24–1,07).

Šie klīniskās prakses rezultāti atbilst šīs indikācijas noteiktajam drošības profilam.

Pēc reģistrācijas veiktajā neintervencionālajā pētījumā, kurā piedalījās vairāk nekā 40 000 pacientu bez vēža anamnēzes no četrām valstīm, rivaroksabāns tika parakstīts DVT un PE ārstēšanai vai profilaksei. Simptomātisku/klīniski izteiktu VTE/tromboembolisko notikumu, kas noveda pie hospitalizācijas, biežums uz 100 pacientu gadiem svārstījās no 0,64 (95 % CI 0,40–0,97) Apvienotajā Karalistē līdz 2,30 (95 % CI 2,11–2,51) Vācijā. Asinsizplūdumi, kas izraisīja hospitalizāciju, notika ar notikumu biežumu uz 100 pacientu gadiem 0,31 (95 % CI 0,23–0,42) intrakraniāliem asinsizplūdes, 0,89 (95 % CI 0,67–1,17) gadījumiem uz 100 pacientu gadiem attiecībā uz gastrointestinālu asiņošanu, 0,44 (95 % CI 0,26–0,74) gadījumiem uz 100 pacientu gadiem attiecībā uz urogenitālu asiņošanu un 0,41 (95 % CI 0,31–0,54) gadījumiem uz 100 pacientu gadiem attiecībā uz citu asiņošanu.

Pediatrijas populācija

VTE ārstēšana un VTE atkārtošanās profilakse pediatrijas pacientiem

Kopumā 6 atklātos, daudzcentru pediatrijas pētījumos tika pētīti 727 bērni ar apstiprinātu akūtu VTE, no kuriem 528 saņēma rivaroksabānu. Pēc ķermeņa masas koriģēta devas lietošana pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam nodrošināja rivaroksabāna iedarbību, kas bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem DVT pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu 20 mg vienu reizi dienā, kā apstiprināts III fāzes pētījumā (skatīt 5.2. punktu).

EINSTEIN Junior III fāzes pētījums bija randomizēts, aktīvi kontrolēts, atklāts daudzcentru klīniskais pētījums, kurā piedalījās 500 pediatrijas pacienti (vecumā no dzimšanas līdz < 18 gadiem) ar apstiprinātu akūtu VTE.

Pētījumā piedalījās 276 bērni vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, 101 bērns vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, 69 bērni vecumā 2 līdz < 6 gadiem un 54 bērni vecumā < 2 gadiem.

Indeksa VTE tika klasificēta kā centrālās venozās katetras saistīta VTE (CVC-VTE; 90/335 pacienti rivaroksabāna grupā, 37/165 pacienti salīdzinājuma grupā), cerebrālās vēnas un sinusa tromboze (CVST; 74/335 pacienti rivaroksabāna grupā, 43/165 pacienti salīdzinājuma grupā) un visi pārējie, ieskaitot DVT un PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacienti rivaroksabāna grupā, 85/165 pacienti salīdzinājuma grupā). Visbiežāk sastopamā indeksa tromboze bērniem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem bija non-CVC-VTE 211 (76,4 %) gadījumos; bērniem vecumā no 6 līdz < 12 gadiem un vecumā no 2 līdz < 6 gadiem bija CVST attiecīgi 48 (47,5 %) un 35 (50,7 %) gadījumos; un bērniem vecumā < 2 gadiem bija CVC-VTE 37 (68,5 %) gadījumos. Rivaroksabāna grupā nebija neviena bērna, kas jaunāks par 6 mēnešiem, ar CVST. 22 pacientiem ar CVST bija CNS infekcija (13 pacienti rivaroksabāna grupā un 9 pacienti salīdzinājuma grupā).

VTE izraisīja pastāvīgi, pārejoši vai gan pastāvīgi, gan pārejoši riska faktori 438 (87,6 %) bērniem.

Pacienti vismaz 5 dienas saņēma sākotnējo ārstēšanu ar terapeitiskām UFH, LMWH vai fondaparīnuksa devām un tika randomizēti 2:1, lai 3 mēnešu galvenā pētījuma ārstēšanas periodā (1 mēnesis bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem un kuriem bija CVC-VTE) saņemtu vai nu pēc ķermeņa svara pielāgotas rivaroksabāna devas, vai arī tiktu iekļauti salīdzinājuma grupā (heparīni, VKA). Galvenā pētījuma ārstēšanas perioda beigās, ja tas bija klīniski iespējams, tika atkārtots diagnostiskais attēlveidošanas tests, kas tika veikts sākotnējā posmā. Pētījuma ārstēšanu varēja pārtraukt šajā brīdī vai pēc pētnieka ieskatiem turpināt līdz 12 mēnešiem (bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem ar CVC-VTE, līdz 3 mēnešiem) kopumā.

Primārais efektivitātes rādītājs bija simptomātiska atkārtota VTE. Primārais drošības rādītājs bija smagas asiņošanas un klīniski nozīmīgas nelielas asiņošanas (CRNMB) kombinācija. Visus efektivitātes un drošības rādītājus centrāli novērtēja neatkarīga komiteja, kurai nebija zināms ārstēšanas sadalījums. Efektivitātes un drošības rezultāti ir parādīti 11. un 12. tabulā.

Atkārtota VTE rivaroksabāna grupā tika novērota 4 no 335 pacientiem, bet salīdzinājuma grupā — 5 no 165 pacientiem. Smagas asiņošanas un CRNMB kombinācija tika novērota 10 no 329 pacientiem (3 %), kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu, un 3 no 162 pacientiem (1,9 %), kuri tika ārstēti ar salīdzinājuma preparātu. Tīrais klīniskais ieguvums (simptomātiska atkārtota VTE un smagas asiņošanas gadījumi) tika ziņots 4 no 335 pacientiem rivaroksabāna grupā un 7 no 165 pacientiem salīdzinājuma grupā. Trombu slodzes normalizācija atkārtotā attēlveidošanā tika novērota 128 no 335 pacientiem, kuri tika ārstēti ar rivaroksabānu, un 43 no 165 pacientiem salīdzinājuma grupā. Šie rezultāti kopumā bija līdzīgi visās vecuma grupās. Rivaroksabāna grupā 119 (36,2 %) bērniem un salīdzināmā preparāta grupā 45 (27,8 %) bērniem novēroja kādu ārstēšanas laikā radušos asiņošanu.

11. tabula: Efektivitātes rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

Notikums	Rivaroksabāns N=335*	Salīdzinājums N=165*
Atkārtota VTE (primārais efektivitātes rādītājs)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % – 6,6 %)
Kombinēts: simptomātiska atkārtota VTE + bezsimptomiska pasliktināšanās atkārtotā attēlveidošanā	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Kombinēts: simptomātiska atkārtota VTE + bezsimptomiska pasliktināšanās + nekādas izmaiņas atkārtotā attēlā	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % – 17,4 %)
Normalizācija atkārtotā attēlveidošanā	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % – 33,0 %)
Kombinēts: simptomātiska atkārtota VTE + smaga asiņošana (neto klīniskais ieguvums)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % – 8,4 %)
Letāla vai neletāla plaušu embolija	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

*FAS = pilnīga analīzes kopa, visi bērni, kuri tika randomizēti

12. tabula: Drošības rezultāti galvenā ārstēšanas perioda beigās

	Rivaroksabāns N=329*	Salīdzinājums N=162
Kombinēts: smaga asiņošana + CRNMB (primārais drošības rezultāts)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % – 5,3 %)
Smaga asiņošana	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % – 4,3 %)
Jebkādas ārstēšanas laikā radušās asiņošanas	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = drošības analīzes kopums, visi bērni, kuri tika randomizēti un saņēma vismaz 1 devu pētījuma laikā.

Rivaroksabana efektivitātes un drošības profils bija lielā mērā līdzīgs pediatrijas VTE populācijā un DVT/PE pieaugušo populācijā, tomēr pacientu skaits ar jebkādu asiņošanu bija lielāks pediatrijas VTE populācijā salīdzinājumā ar DVT/PE pieaugušo populāciju.

Pacienti ar augsta riska trīskārši pozitīvu antifosfolipīdu sindromu

Pētnieka sponsorētā, randomizētā atklātā daudzcentru pētījumā ar aklo gala punktu novērtējumu rivaroksabāns tika salīdzināts ar varfarīnu pacientiem ar trombozes anamnēzi, kuriem bija diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms un augsts tromboembolisko notikumu risks (pozitīvs visos 3 antifosfolipīdu testos: lupusa antikoagulants, antikardiolipīna antivielas un anti-beta 2-glikoproteīna I antivielas). Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts pēc 120 pacientu iekļaušanas, jo rivaroksabāna grupā bija pārmērīgi daudz gadījumu. Vidējais novērošanas periods bija 569 dienas. 59 pacienti tika randomizēti rivaroksabāna 20 mg grupā (15 mg pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) < 50 ml/min) un 61 pacients varfarīna grupā (INR 2,0-3,0). Tromboemboliskas komplikācijas radās 12 % pacientu, kuri tika randomizēti rivaroksabāna grupā (4 išēmiskie insulti un 3 miokarda infarkti). Pacientiem, kuri tika randomizēti varfarīna grupā, komplikācijas netika novērotas. Smagas asiņošanas gadījumi tika novēroti 4 pacientiem (7 %) rivaroksabāna grupā un 2 pacientiem (3 %) varfarīna grupā.

Pediatrijas populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par rivaroksabāna lietošanu visās pediatrijas pacientu apakšgrupās tromboembolisko notikumu profilaksē (informācija par lietošanu pediatrijā ir sniegta 4.2. iedaļā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Šī informācija ir balstīta uz datiem, kas iegūti pieaugušajiem.

Rivaroksabāns ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) tiek sasniegta 2–4 stundas pēc tabletes ieņemšanas.

Rivaroksabāna absorbcija pēc perorālas lietošanas ir gandrīz pilnīga, un perorālā biopieejamība ir augsta (80–100 %)

2,5 mg un 10 mg devas gadījumā neatkarīgi no tā, vai pacients ir ēdis vai nav ēdis. Lietošana kopā ar ēdienu neietekmē rivaroksabāna AUC vai C_{max} 2,5 mg un 10 mg devas gadījumā.

Sakarā ar samazinātu absorbcijas pakāpi, 20 mg tabletes perorālā biopieejamība tukšā dūšā tika noteikta 66 % apmērā. Kad Rivaroksabāna 20 mg tabletes lieto kopā ar ēdienu, salīdzinot ar tablešu lietošanu tukšā dūšā, tika novērots vidējā AUC pieaugums par 39 %, kas liecina par gandrīz pilnīgu absorbciju un augstu perorālo biopieejamību. Rivaroksabānu 20 mg jālieto kopā ar ēdienu (skatīt 4.2. punktu).

Rivaroksabāna farmakokinētika ir aptuveni lineāra līdz aptuveni 15 mg vienu reizi dienā tukšā dūšā. Pēc ēšanas rivaroksabāna 10 mg, 15 mg un 20 mg tabletes parādīja devas proporcionalitāti. Lielākās devās rivaroksabāns parāda ierobežotu uzsūkšanos ar samazinātu bioloģisko pieejamību un samazinātu uzsūkšanās ātrumu, palielinot devu.

Rivaroksabāna farmakokinētikas variabilitāte ir mērena, ar starpindividuālo variabilitāti (CV%) no 30% līdz 40%.

Rivaroksabāna absorbcija ir atkarīga no tā atbrīvošanās vietas kuņģa-zarnu traktā. Salīdzinot ar tabletēm, AUC un C_{max} samazinājums par 29 % un 56 % tika novērots, kad rivaroksabāna granulāts atbrīvojās proksimālajā tievajā zarnā. Ekspozīcija vēl vairāk samazinās, ja rivaroksabāns atbrīvojās distālajā tievajā zarnā vai augšējā resnā zarnā. Tāpēc jāizvairās no rivaroksabāna ievadīšanas distāli no kuņģa, jo tas var izraisīt samazinātu absorbciju un ar to saistītu rivaroksabāna ekspozīciju.

Bioekvivalence tika pierādīta attiecībā uz orodispersible plēves formulu salīdzinājumā ar tabletēm 10 mg devā tukšā dūšā, kā arī 20 mg devā pēc ēšanas.

Pediatrijas populācija

Bērniem rivaroksabāna tabletes vai suspensija iekšķīgi tika lietota ēšanas laikā vai tūlīt pēc ēšanas, kopā ar parasto šķidruma devu, lai nodrošinātu uzticamu devu bērniem. Tāpat kā pieaugušajiem, rivaroksabāns bērniem viegli uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas tablešu vai granulu veidā suspensijai iekšķīgi. Netika novērota atšķirība uzsūkšanās ātrumā vai uzsūkšanās pakāpē starp tabletēm un granulām suspensijai iekšķīgi. Nav pieejami PK dati pēc intravenozas ievadīšanas bērniem, tāpēc rivaroksabāna absolūtā biopieejamība bērniem nav zināma. Tika novērota relatīvās biopieejamības samazināšanās, palielinot devu (mg/kg ķermeņa masas), kas liecina par absorbcijas ierobežojumiem lielākām devām, pat lietojot kopā ar ēdienu.

Rivaroksabāna 20 mg orodispersīvās plēves jālieto kopā ar ēdienu vai barību (skatīt 4.2. punktu).

Sadale

Pieaugušajiem plazmas proteīnu saistīšanās ir augsta, aptuveni 92 % līdz 95 %, un galvenā saistīšanās komponente ir seruma albumīns. Izplatīšanās tilpums ir vidējs, V_{ss} ir aptuveni

50 litri.

Pediatrijas populācija

Nav pieejami dati par rivaroksabana saistīšanos ar plazmas proteīniem bērniem. Nav pieejami PK dati pēc rivaroksabana intravenozas ievadīšanas bērniem. $V_{(ss)}$, kas aprēķināts, izmantojot populācijas PK modelēšanu bērniem (vecumā no 0 līdz < 18 gadiem) pēc rivaroksabana perorālas ievadīšanas, ir atkarīgs no ķermeņa masas un to var aprakstīt ar alometrisku funkciju, vidēji 113 l pacientiem ar ķermeņa masu 82,8 kg.

In vitro dati neliecina par būtiskām atšķirībām rivaroksabana saistīšanās ar plazmas proteīniem bērniem dažādās vecuma grupās un salīdzinājumā ar pieaugušajiem. Nav pieejami PK dati pēc rivaroksabana intravenozas lietošanas bērniem. V_{ss} , kas aprēķināts, izmantojot populācijas PK modelēšanu bērniem (vecumā no 0 līdz < 18 gadiem) pēc rivaroksabana perorālas lietošanas, ir atkarīgs no ķermeņa masas un to var aprakstīt ar alometrisku funkciju, kuras vidējā vērtība ir 113 l pacientiem ar ķermeņa masu 82,8 kg.

Biotransformācija un eliminācija

Pieaugušajiem no ievadītās rivaroksabāna devas aptuveni 2/3 tiek metabolizēti, puse no tiem tiek izvadīta ar nierēm, bet otra puse — ar izkārnījumiem. Pēdējā 1/3 no ievadītās devas tiek izvadīta tieši ar nierēm kā nemainīta aktīvā viela urīnā, galvenokārt ar aktīvu nieru sekrēciju.

Rivaroksabāns tiek metabolizēts ar CYP3A4, CYP2J2 un CYP neatkarīgu mehānismu palīdzību. Morfolinona daļas oksidatīvā degradācija un amīda saišu hidrolīze ir galvenās biotransformācijas vietas. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, rivaroksabāns ir transporta proteīnu P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns) substrāts.

Nemainīgs rivaroksabāns ir visvarīgākais savienojums cilvēka plazmā, kurā nav nozīmīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu. Ar sistēmisku klīrensu aptuveni 10 l/h rivaroksabānu var klasificēt kā vielu ar zemu klīrensu. Pēc 1 mg devas intravenozas ievadīšanas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc perorālas ievadīšanas eliminācija kļūst atkarīga no absorbcijas ātruma. Rivaroksabana eliminācija no plazmas notiek ar terminālo pusperiodu no 5 līdz 9 stundām jauniešiem un ar terminālo pusperiodu no 11 līdz 13 stundām gados vecākiem pacientiem.

Pediatrijas populācija

Nav pieejami dati par metabolisma īpatnībām bērniem. Nav pieejami PK dati pēc rivaroksabana intravenozas ievadīšanas bērniem. CL, kas aprēķināts, izmantojot populācijas PK modelēšanu bērniem (vecumā no 0 līdz < 18 gadiem) pēc rivaroksabana perorālas ievadīšanas, ir atkarīgs no ķermeņa masas un to var aprakstīt ar alometrisku funkciju, kuras vidējā vērtība ir 8 l/h pacientiem ar ķermeņa masu 82,8 kg. Ģeometriskie vidējie rādītāji izdalīšanās pusperiodam ($t_{1/2}$), kas aprēķināti, izmantojot populācijas PK modelēšanu (), samazinās līdz ar vecuma samazināšanos un svārstās no 4,2 stundām pusaudžiem līdz aptuveni 3 stundām bērniem vecumā no 2 līdz 12 gadiem un līdz 1,9 un 1,6 stundām bērniem vecumā no 0,5 līdz < 2 gadiem un mazākiem par 0,5 gadiem.

Īpašas populācijas

Dzimums

Pieaugušajiem klīniski nozīmīgas atšķirības farmakokinētikā un farmakodinamikā starp vīriešu un sieviešu pacientiem netika novērotas. Izpētes analīze neatklāja nozīmīgas atšķirības rivaroksabāna iedarbībā starp zēniem un meitenēm.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem plazmas koncentrācija bija augstāka nekā jaunākiem pacientiem, vidējās AUC vērtības bija aptuveni 1,5 reizes augstākas, galvenokārt sakarā ar samazinātu (redzamo) kopējo un nieru klīrensu. Devas korekcija nav nepieciešama.

Dažādas svara kategorijas

Pieaugušajiem ārkārtīgi zems (< 50 kg) vai ārkārtīgi augsts (> 120 kg) ķermeņa svars tikai nedaudz ietekmēja rivaroksabāna koncentrāciju plazmā (mazāk nekā 25 %). Devas korekcija nav nepieciešama.

Bērniem rivaroksabāna deva tiek noteikta atkarībā no ķermeņa svara. Izmantojot izpēti analīzi, netika konstatēta būtiska ietekme, ko uz rivaroksabāna iedarbību bērniem rada nepietiekams svars vai aptaukošanās.

Etniskās atšķirības

Pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas starptautiskas atšķirības starp kaukāziešu, afroamerikāņu, spāņu, japāņu vai ķīniešu pacientiem attiecībā uz rivaroksabāna farmakokinētiku un farmakodinamiku.

Izpēti analīze neatklāja nozīmīgas starptautiskas atšķirības rivaroksabāna iedarbībā uz japāņu, ķīniešu vai Āzijas bērniem ārpus Japānas un Ķīnas salīdzinājumā ar attiecīgo kopējo pediatrijas populāciju.

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušajiem pacientiem ar cirozi un vieglu aknu darbības traucējumu (klasificēti kā Child Pugh A) novēroja tikai nelielas izmaiņas rivaroksabāna farmakokinētikā (vidēji 1,2 reizes palielinājās rivaroksabāna AUC), kas bija gandrīz salīdzināmas ar atbilstošo veselo kontroles grupu. Pacientiem ar cirozi un vidēji smagu aknu darbības traucējumu (klasificēti kā Child Pugh B) vidējā rivaroksabāna AUC bija ievērojami palielinājusies

2,3 reizes salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesasaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem arī bija samazināta rivaroksabāna izdalīšanās caur nierēm, līdzīgi kā pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības traucējumu. Nav datu par pacientiem ar smagu aknu darbības traucējumu. Faktora Xa aktivitātes inhibīcija bija palielināta 2,6 reizes pacientiem ar vidēji smagu aknu darbības traucējumu salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās bija līdzīgi palielināta 2,1 reizes. Pacienti ar vidēji smagu aknu darbības traucējumu bija jutīgāki pret rivaroksabānu, kas izraisīja straujāku PK/PD attiecību starp koncentrāciju un PT.

Rivaroksabāns ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimībām, kas saistītas ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tostarp pacientiem ar Child Pugh B un C cirozi (skatīt 4.3. punktu).

Nav pieejami klīniskie dati par bērniem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem novēroja rivaroksabāna ekspozīcijas palielināšanos, kas korelēja ar nieru funkcijas samazināšanos, ko novērtēja pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar vieglu (kreatinīna klīrenss

50–80 ml/min), vidēji smagu (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) un smagu (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru darbības traucējumiem rivaroksabāna koncentrācija plazmā (AUC) palielinājās attiecīgi 1,4, 1,5 un 1,6 reizes. Atbilstošais farmakodinamiskais iedarbības palielinājums bija izteiktāks. Pacientiem ar vieglu, vidēju un smagu nieru darbības traucējumu a Xa faktora aktivitātes kopējā inhibīcija palielinājās attiecīgi 1,5, 1,9 un 2,0 reizes salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās palielinājās līdzīgi, attiecīgi 1,3, 2,2 un 2,4 reizes.

Nav datu par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Sakarā ar augsto saistīšanos ar plazmas proteīniem rivaroksabāns, visticamāk, nav dializējams.

Lietošana nav ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min. Rivaroksabānu jālieto ar piesardzību pacientiem ar kreatinīna klīrensu 15–29 ml/min (skatīt 4.4. punktu).

Nav pieejami klīniskie dati par bērniem vecumā no 1 gada ar vidēji smagu vai smagu nieru darbības traucējumu (glomerulārās filtrācijas ātrums < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinētiskie dati pacientiem

Pacientiem, kuri saņēma rivaroksabānu akūtas DVT ārstēšanai 20 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90 % prognozējamais intervāls) 2–4 stundas un apmēram 24 stundas pēc devas (aptuveni atspoguļojot maksimālo un minimālo koncentrāciju devas intervāla laikā) bija attiecīgi 215 (22–535) un

32 (6–239) mcg/l.

Pediatricas pacientiem ar akūtu VTE, kuri saņēma pēc ķermeņa svara pielāgotu rivaroksabāna devu, kas nodrošināja līdzīgu iedarbību kā pieaugušajiem DVT pacientiem, kuri saņēma 20 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā koncentrācija (90 % intervāls) paraugu ņemšanas laika intervālos, kas aptuveni atspoguļo maksimālo un minimālo koncentrāciju devas intervāla laikā, ir apkopota 13. tabulā.

13. tabula: Rivaroksabāna stabilā stāvokļa plazmas koncentrāciju (mcg/l) kopsavilkuma statistika (ģeometriskais vidējais (90 % intervāls)) atkarībā no devas režīma un vecuma

Laika intervāli								
n.d.	N	12 - &lt; 18 gadi	N	6 -&lt; 12 gadi				
2,5–4 stundas pēc	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 stundas pēc	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
divreiz dienā	N	6 -&lt; 12 gadi	N	2 -&lt; 6 gadi	N	0,5 -&lt; 2 gadi		
2,5–4 stundas pēc	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.c.		
10–16 stundas pēc	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -&lt; 6 gadi	N	Dzimšana - &lt; 2 gadi	N	0,5 -&lt; 2 gadi	N	Dzimšana - &lt; 0,5 gadi
0,5–3 stundas pēc	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 stundas pēc	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. = reizi dienā, b.i.d. = divas reizes dienā, t.i.d. trīs reizes dienā, n.c. = nav aprēķināts

Vērtības, kas ir zemākas par kvantitatīvās noteikšanas apakšējo robežu (LLOQ), statistikas aprēķināšanai tika aizstātas ar 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā saistība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (PK/PD) saistība starp rivaroksabāna koncentrāciju plazmā un vairākiem PD galapunktiem (faktora Xa inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) tika novērtēta pēc plaša devu diapazona (5–30 mg divas reizes dienā) ievadīšanas. Saistību starp rivaroksabāna koncentrāciju un faktora Xa aktivitāti vislabāk aprakstīja Emax modelis. PT gadījumā lineārais starpposma modelis kopumā labāk aprakstīja datus. Atkarībā no izmantotajiem PT reaģentiem slīpums ievērojami atšķīrās. Lietojot Neoplastin PT, sākotnējais PT bija apmēram 13 s, bet lietojot , slīpums bija apmēram 3 līdz 4 s/(100 mcg/l). PK/PD analīžu rezultāti II un III fāzē atbilda datiem, kas iegūti veseliem subjektiem.

Pediatricas populācija

Drošība un efektivitāte nav noteikta indikācijā insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru fibrilāciju bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

5.3 Pirmsklīniskie drošuma dati

Ne-klīniskie dati liecina, ka nav īpaša riska cilvēkiem, pamatojoties uz parastajiem pētījumiem par drošības farmakoloģiju, vienreizējas devas toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti, kancerogēno potenciālu un toksicitāti jauniešiem.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novērotās blaknes galvenokārt bija saistītas ar rivaroksabāna pārmērīgu farmakodinamisko aktivitāti. Žurkām klīniski nozīmīgos iedarbības līmeņos tika novērota paaugstināta IgG un IgA koncentrācija plazmā.

Žurkām netika novērota ietekme uz vīriešu vai sieviešu auglību. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota reproduktīvā toksicitāte, kas saistīta ar rivaroksabāna farmakoloģisko iedarbību (piemēram, hemorāģiskas komplikācijas). Klīniski nozīmīgās plazmas koncentrācijās novērota embriju un augļu toksicitāte (pēc implantācijas zudums, aizkavēta/paātrināta kaulu veidošanās, daudzi gaiši plankumi aknās) un palielināta bieži sastopamu malformāciju sastopamība, kā arī placentas izmaiņas. Pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumos ar žurkām novērota pēcnācēju dzīvotspējas samazināšanās devās, kas bija toksiskas mātītēm.

Rivaroksabāns tika pārbaudīts jauniem žurkām līdz 3 mēnešu ārstēšanas ilgumam, sākot no 4. pēcdzemdību dienas, un tika novērots ar devu nesaistīts periinsulārās asiņošanas pieaugums. Netika novērota mērķa orgānu specifiska toksicitāte.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Hipromelozes
Povidons K30
Makrogolglicerola hidroksistearāts
Nātrija laurilsulfāts
Sukraloze
Maltodekstrīns
Sarkanais dzelzs oksīds
Piparmētru aromatizētājs
Trietilcitrāts
Glicerīns

6.2 Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3 Glabāšanas termiņš

18 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas pasākumi

Produkts jāuzglabā oriģinālajā iepakojumā, un šim zāļu produktam nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Katra mutē šķīstošā plēve ir iepakota 4 slāņu lamināta iepakojumā (t.i., papīra/PET/Alu/PE maisiņā).

Iepakojuma lielums

10 orodispersible plēves
30 orodispersible plēves

Tirgū var būt pieejami ne visi iepakojuma izmēri.

6.6 Īpaši piesardzības pasākumi iznīcināšanai un citai apstrādei

Neizmantotās zāles vai atkritumi jāutilizē saskaņā ar vietējām prasībām.

7 TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numurs 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barselona),
Spānija

8. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS ATĻAUJAS/ATĻAUJAS ATJAUNOŠANAS DATUMS

Pirmās atļaujas izsniegšanas datums: 2025. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C CITI REGISTRĀCIJAS 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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJASNOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiskie drošuma atjauninājuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces 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 ZĀĻU DROŠU UN EFEKTĪVU 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 Koanaa. Izglītojošo materiālu mērķis ir paaugstināt informētību par potenciālu asiņošanas risku Rivaroxaban Koanaa terapijas laikā un nodrošināt vadlīnijas rīcības taktikai.

Ārsta izglītojošo materiālu komplektam jāsaturs:

- zāļu apraksts;
- izrakstīšanas vadlīnijas;
- pacienta kartīte (tekstu skatīt III Pielikumā).

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, kurām ir paaugstināts asiņošanas risks,
- ieteikumi par devas samazināšanu riska populācijām,
- vadlīnijas par trapijas maiņu no rivaroksabāna terapijas vai uz to,
- nepieciešamība lietot 15 mg un 20 mg devas kopā ar ēdienu,
- rīcība pārdozēšanas gadījumos,
- koagulācijas testu lietošana un to interpretācija,
- brīdinājums, ka visiem pacientiem jāizskaidro sekojošais:
 - asiņošanas pazīmes vai simptomi un kad nepieciešams konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu,
 - ārstēšanas plāna ievērošanas svarīgums,
 - nepieciešamība lietot 15 mg un 20 mg devu kopā ar ēdienu,
 - nepieciešamība pacientam vienmēr ņemt līdzīgu pacienta kartīti, kura ievietota katrā zāļu iepakojumā,
 - nepieciešamība informēt veselības aprūpes speciālistus par to, ka viņi lieto Rivaroxaban Koanaa, ja viņiem ir nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās vai invazīva procedūra.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka Pacienta 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
KARTONA KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģējamās membrānas

Rivaroxaban

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

Katra mutē disperģējamā membrāna satur 10 mg rivaroksabāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolģlicerīna hidroksistearātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mutē disperģējamā membrāna

10 mutē disperģējamās membrānas

30 mutē disperģējamās membrānas

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

Uzglabāt zāles oriģinālajā iepakojumā.

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numurs 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barselona),
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1994/001 – 10x1 membrānas (dozējamas vienības)
EU/1/25/1994/002 - 30x1 membrānas (dozējamas vienības)

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

LOT

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rivaroxaban Koanaa 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

ĀRĒJĀ IEPACKOJUMĀ NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA**ĀRĒJAIS KARTONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroksabans Koanaa 15 mg Orodispersible film

Rivaroksabāns

2. AKTĪVĀS VIELAS

Katra mutē šķīstošā plēve satur 15 mg rivaroksabāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolglicerola hidroksistearātu. Sīkāka informācija ir sniegta lietošanas instrukcijā.

4. FARMACEITISKĀ FORMA UN SATURS

Mutē šķīstošas plēves

10 orodispersīvās plēves

30 mutes dobuma plēves

5. LIETOŠANAS VEIDS UN LIETOŠANAS CEĻŠ

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošana iekšķīgi

6. ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS, KA ZĀLES JĀUZGLABĀ BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Glabāt bērniem nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMSTERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Produkts jāuzglabā oriģinālajā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI NEIZLIETOTU ZĀĻU IZLIETOŠANAI VAI NO ŠĀDĀM ZĀĻĒM IEGŪTIEM ATKRITUMIEM, JA PIEMĒROTI**11. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numurs 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barselona),
Spānija

12. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURS(-I)

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

13. PARTIJAS NUMURS<, ZIEDOJUMU UN PRODUKTA KODI>

PARTIJA

14. VISPĀRĪGAIS PIEGĀDES KLASIFIKĀCIJA**15. LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroksabāns Koanaa 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītru kods ar unikālo identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – CILVĒKAM LASĀMI DATI

PC
SN
NN

ĀRĒJĀ IEPACKOJUMĀ NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA**ĀRĒJAIS KARTONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rivaroksabans Koanaa 20 mg Orodispersible film

Rivaroksabāns

2. AKTĪVĀS VIELAS

Katra mutē šķīstošā plēve satur 20 mg rivaroksabāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolglicerola hidroksistearātu. Sīkāka informācija ir pieejama lietošanas instrukcijā.

4. FARMACEITISKĀ FORMA UN SATURS

Orodispersible plēves

10 mutes dobuma plēves

30 mutē šķīstošas plēves

5. LIETOŠANAS VEIDS UN LIETOŠANAS CEĻŠ

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošana iekšķīgi

6. ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS, KA ZĀLES JĀUZGLABĀ BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Glabāt bērniem nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMSTERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Produkts jāuzglabā oriģinālajā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI NEIZLIETOTU ZĀĻU IZLIETOŠANAI VAI NO ŠĀDĀM ZĀLĒM IEGŪTIEM ATKRITUMIEM, JA PIEMĒROTI**11. TIRDZniecības atļaujas turētāja nosaukums un adrese**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numurs 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barselona),
Spānija

12. TIRDZniecības atļaujas numurs(-i)

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

13. PARTIJAS NUMURS<, ZIEDOJUMU UN PRODUKTA KODI>

PARTIJA

14. VISPĀRīgais piegādes klasifikācija**15. LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rivaroksabāns Koanaa 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītru kods ar unikālo identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – CILVĒKAM LASĀMI DATI

PC

SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTES PACIŅAS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģējamās membrānas

Rivaroxaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

LOT

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI STRĪPĀM

MAISIŅI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Orodispersible film

Rivaroksabāns

2. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJA NOSAUKUMS

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DERĪGUMU TERMIŅŠ

EXP

4. PARTIJAS NUMURS

LOT

5. CITI

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI STRĪPĀM
MAISIŅI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rivaroxaban Koanaa 20 mg Orodispersible film

Rivaroksabāns

2. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJA NOSAUKUMS

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DERĪGUMU TERMIŅŠ

EXP

4. PARTIJAS NUMURS

LOT

5. CITI

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE

[Rivaroxaban Koanaa 10 mg / 15 mg / 20 mg mutē disperģējamās membrānas]

Pacienta brīdinājuma kartīte

Shilpa (logo)

Rivaroxaban Koanaa 10 mg (atzīmējiet izrakstīto devu)

Rivaroxaban Koanaa 15 mg (atzīmējiet izrakstīto devu)

Rivaroxaban Koanaa 20 mg (atzīmējiet izrakstīto devu)

♦ Šo kartīti vienmēr nēsājat līdzi

♦ Pirms ārstēšanas uzrādiet šo kartīti katram ārstam vai zobārstam

Es saņemu antikoagulantu terapiju ar Rivaroxaban Koanaa (rivaroksabānu)

Vārds, uzvārds:

Adrese:

Dzimšanas datums:

Svars:

Citas zāles/slimības:

Ārkārtas situācijā lūdzu paziņot:

Ārsta vārds, uzvārds:

Ārsta tālrunis:

Ārsta zīmogs:

Lūdzu ziņot arī:

Vārds, uzvārds:

Tālrunis:

Radniecības pakāpe:

Informācija veselības aprūpes sniedzējiem:

♦ INR nav piemērots Rivaroxaban Koanaa antikoagulanta aktivitātes noteikšanai un tāpēc to nevar izmantot šim mērķim.

Kas man jāzina par Rivaroxaban Koanaa?

♦ Rivaroxaban Koanaa šķidrina asinis, kas novērš bīstamu asins recekļu veidošanos.

♦ Rivaroxaban Koanaa jālieto tieši tā, kā to norādījis ārsts. Lai nodrošinātu optimālu aizsardzību pret asins recekļu veidošanos, **nekad neizlaidiet devu.**

♦ Jūs nedrīkstat pārtraukt Rivaroxaban Koanaa lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu, jo var palielināties asins recekļu veidošanās risks.

♦ Pirms Rivaroxaban Koanaa lietošanas pastāstiet veselības aprūpes speciālistam par visām zālēm, kuras šobrīd lietojat, esat lietojis pēdējā laikā vai varētu sākt lietot.

♦ Pirms jebkuras ķirurģiskas vai invazīvas procedūras pastāstiet veselības aprūpes speciālistam, ka lietojat Rivaroxaban Koanaa.

Kad jālūdz padoms veselības aprūpes speciālistam?

Lietojot asins šķidrinošus līdzekļus, piemēram, Rivaroxaban Koanaa, ir svarīgi zināt iespējamās blakusparādības. Asiņošana ir visbiežākā blakusparādība. Nesāciet lietot Rivaroxaban Koanaa, ja Jūs zināt, ka Jums ir asiņošanas risks, vispirms nepārrunājot to ar ārstu. Nekavējoties pastāstiet veselības aprūpes speciālistam, ja novērojat kādu no sekojošām asiņošanas pazīmēm vai simptomiem:

♦ sāpes

♦ pietūkums vai diskomforts

- ♦ galvassāpes, reibonis vai vājums
- ♦ neparastu zilumu veidošanās, deguna asiņošana, smaganu asiņošana, asiņošana no grieztām brūcēm, kas ilgi nepāriet
- ♦ menstruācijas vai asiņošana no maksts, kas ir stiprāka nekā parasti
- ♦ asinis urīnā, kas var būt sārts vai brūns, sarkani vai melni izkārnījumi
- ♦ asins klepošana, vai asins vai kafijas biežumiem līdzīgas masas atvemšana

Kā jālieto Rivaroxaban Koanaa?

- ♦ Lai nodrošinātu optimālu aizsardzību, Rivaroxaban Koanaa
 - 10 mg var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā
 - 15 mg jālieto kopā ar ēdienu
 - 20 mg jālieto kopā ar ēdienu

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģējamās membrānas

Rivaroxaban

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

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam, vai medmāsai.
- 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, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.>

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rivaroxaban Koanaa un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Rivaroxaban Koanaa lietošanas
3. Kā lietot Rivaroxaban Koanaa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Koanaa
6. Sīkāka informācija

1. Kas ir Rivaroxaban Koanaa un kādam nolūkam to lieto

Rivaroxaban Koanaa satur aktīvo vielu rivaroksabānu un to lieto pieaugušajiem

- asins recekļu veidošanās novēršanai vēnās pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas. Ārsts Jums ir parakstījis šīs zāles, jo pēc operācijas Jums ir paaugstināts asins recekļu veidošanās risks.
- ārstētu asins recekļus kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) un plaušu asinsvados (plaušu embolija) un asins recekļu atkārtotas veidošanās novēršanai kāju un/vai plaušu asinsvados.

Rivaroksabāns Koanaa pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antitrombotiskajiem līdzekļiem. Tas darbojas, bloķējot asins recēšanas faktoru (faktoru Xa), tādējādi samazinot asins recekļu veidošanās iespēju.

2. Pirms Rivaroxaban Koanaa lietošanas

Nelietojiet Rivaroxaban Koanaa šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret rivaroksabānu vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (6. punktā minēto),
- ja Jums ir pārmērīga asiņošana,
- ja Jums ir kāda iekšējā orgāna slimība vai stāvoklis, kas palielina nopietnas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu traumas vai asiņošana, nesen veikta smadzeņu vai acu operācija),
- ja lietojat zāles, kas novērš asins recēšanu (piemēram, varfarīnu, dabigatrānu, apiksabānu vai heparīnu), izņemot gadījumus, kad maināt antikoagulantu terapiju vai saņemāt heparīnu caur venozo vai arteriālo sistēmu, lai saglabātu tās caurlaidību,
- ja Jums ir aknu slimība, kas palielina asiņošanas risku,
- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Nelietojiet Rivaroxaban Koanaa un informējiet ārstu, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rivaroxaban Koanaa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Rivaroxaban Koanaa, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, kā tas varētu būt šādos gadījumos:
 - vidēji smaga vai smaga nieru slimība, jo Jūsu nieru darbība var ietekmēt iedarbīgo zāļu daudzumu organismā,
 - ja lietojat citas zāles asins recēšanas novēršanai (piemēram, varfarīnu, dabigatrānu, apiksabānu vai heparīnu), mainot antikoagulantu terapiju vai saņemot heparīnu caur venozo vai arterālo sistēmu, lai saglabātu tās caurlaidību (skatīt sadaļu „Citas zāles un Rivaroxaban Koanaa”),
 - asiņošanas traucējumi
 - ļoti augsts asinsspiediens, kuru nevar kontrolēt ar zālēm,
 - kuņģa vai zarnu slimības, kas var izraisīt asiņošanu, piemēram, zarnu vai kuņģa iekaisums vai barības vada iekaisums, piemēram, gastroezofageālā atvēršanas slimība (slimība, kad kuņģa skābe nonāk barības vadā) vai audzēji kuņģī, zarnās, dzimumorgānos vai urīnceļos,
 - tīklenes asinsvadu problēmas (retinopātija),
 - plaušu slimība, kuras gadījumā bronhi paplašinās un piepildās ar strutām (bronhektāzes), vai iepriekš bijusi asiņošana no plaušām,
- ja Jums ir sirds vārstuļu protēze,
- ja Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas palielina asins recekļu veidošanās risku), informējiet par to ārstu, kurš izlems, vai ir nepieciešams mainīt ārstēšanu,
- ja ārsts konstatē, ka Jūsu asinsspiediens ir nestabils vai ir plānota cita ārstēšana vai ķirurģiska procedūra, lai izņemtu asins recekli no plaušām.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu, pirms lietojat Rivaroxaban Koanaa. Ārsts izlems, vai Jums ir jālieto šīs zāles un vai Jums ir nepieciešama rūpīgāka novērošana.

Ja Jums ir nepieciešama operācija

- Ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Koanaa pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kādu Jums norādījis ārsts.
- Ja operācijā tiek izmantots katetrs vai injekcija muguras smadzenēs (piemēram, epidurālā vai spinālā anestēzija vai sāpju mazināšanas nolūkā):
 - ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Koanaa tieši tajā laikā, kādu Jums norādījis ārsts,
 - nekavējoties informējiet ārstu, ja pēc anestēzijas beigām jūtat kāju nejutīgumu vai vājumu vai problēmas ar zarnām vai urīnpūsli, jo tad ir nepieciešama neatliekamā palīdzība.

Bērni un pusaudži

Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē dispergējamā membrāna **nav ieteicama lietošanai personām, kas jaunākas par 18 gadiem.** Nav pietiekami daudz informācijas par šo zāļu lietošanu bērniem un pusaudžiem.

Citi zāles un Rivaroxaban Koanaa

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes.

- Ja lietojat
 - dažas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, flukonazols, itraconazols, vorikonazols, posakonazols), ja vien tās netiek lietotas tikai uz ādas,

- ketokonazola tabletes (lieto Kušinga sindroma ārstēšanai – kad organisms ražo pārāk daudz kortizola),
- dažas zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, klaritromicīns, eritromicīns),
- dažas pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs),
- citas zāles asins recēšanas samazināšanai (piemēram, enoksaparīns, klopidoģrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns un acenokumarols),
- pretiekaisuma un pretsāpju zāles (piemēram, naproksēns vai acetilsalicilskābe)
- dronedarons, zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai,
- daži medikamenti depresijas ārstēšanai (selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI) vai serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI)).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Rivaroxaban Koanaa lietošanas **informējiet par to savu ārstu**, jo Rivaroxaban Koanaa iedarbība var pastiprināties. Ārsts izlems, vai Jums jālieto šīs zāles un vai Jums nepieciešama rūpīgāka uzraudzība.

Ja ārsts uzskata, ka Jums ir paaugstināts risks saslimt ar kuņģa vai zarnu čūlām, viņš var nozīmēt arī profilaktisku čūlu ārstēšanu.

- Ja Jūs lietojat
 - dažas zāles epilepsijas ārstēšanai (fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls),
 - asinszāli (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes līdzekli, ko lieto depresijas gadījumā,
 - rifampicīnu (antibiotiku).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Rivaroxaban Koanaa lietošanas **informējiet par to ārstu**, jo Rivaroxaban Koanaa iedarbība var būt samazināta. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Rivaroxaban Koanaa un vai Jums nepieciešama rūpīgāka uzraudzība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Rivaroxaban Koanaa, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja pastāv iespēja, ka varētu iestāties grūtniecība, lietojiet uzticamu kontracepcijas līdzekli, kamēr lietojat Rivaroxaban Koanaa. Ja iestājas grūtniecība, kamēr lietojat šīs zāles, nekavējoties informējiet par to ārstu, kurš izlems, kā Jūs jāārstē.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Rivaroxaban Koanaa var izraisīt reiboni (bieža blakusparādība) vai ģīboni (retāka blakusparādība) (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Ja Jums ir šie simptomi, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai lietot instrumentus vai mehānismus.

Rivaroxaban Koanaa satur makroglicerolhidroksistearātu un nātriju

Makroglicerolhidroksistearāts var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātriju (23 mg) uz membrānu - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Rivaroxaban Koanaa

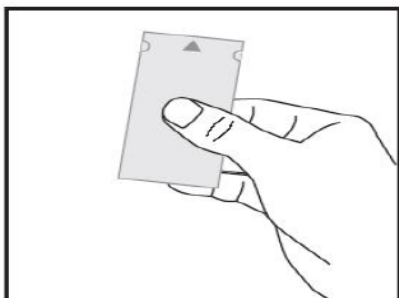
Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģējamās membrānas ir paredzētas lietošanai mutē un tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizes un neatkarīgi no tā, vai lietojat ūdeni. Ļaujiet membrānai izšķīst mutē, pirms to norijat kopā ar siekalām.

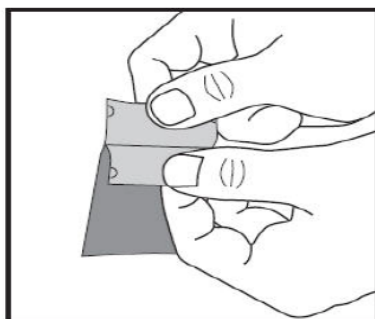
Norādījumi par Rivaroxaban Koanaa lietošanu

Svarīgi: Nelietojiet mutē disperģējamo membrānu ar mitrām rokām.

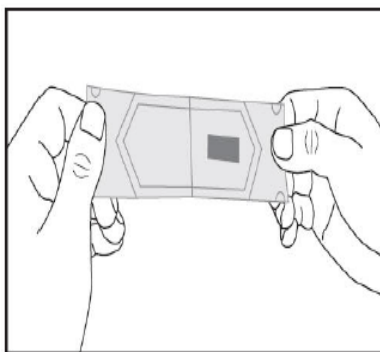
- a) Paņemiet paciņu, atrodiet bultiņas zīmi uz vienas no īsākajām malām un turiet paciņu ar šo pusi uz augšu.



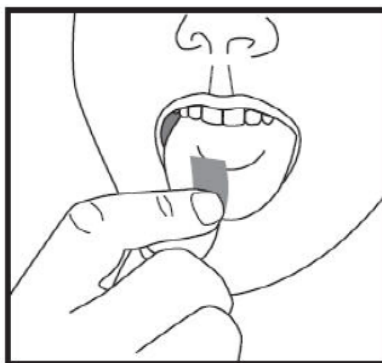
- b) Viegli atdaliel abas paciņas daļas pie bultiņas. Tagad Jūs varat turēt katru daļu starp īkšķi un rādītājpirkstu, izmantojot vienu roku katrai daļai.



- c) Uzmanīgi atplēsiel abas paciņas daļas pretējās virzienos, līdz tās atdalās. Tagad ir redzama mutē disperģējamā membrāna, kas atrodas uz vienas no atdalītajām paciņas daļām.



- d) Ar sausām rokām izņemiet mutē disperģējamo membrānu no paciņas un ielieciet to mutē tieši uz mēles. Tā ātri izšķīdīs, tāpēc to varēs viegli norīt.



Mutē disperģejamā membrāna jāliek mutē uz mēles. Pirms mutē disperģejamās membrānas novietošanas uz mēles mutei jābūt tukšai un pirkstiem sausiem. Tā jālieto tūlīt pēc paciņas atvēršanas.

Cik daudz lietot

- Lai novērstu asins recekļu veidošanos vēnās pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas
Ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģejamā membrāna vienu reizi dienā.
- Lai ārstētu asins recekļus kāju vēnās un asins recekļus plaušu asinsvados, kā arī lai novērstu asins recekļu atkārtotu veidošanos

Pēc vismaz 6 mēnešu asins recekļu ārstēšanas ieteicamā deva ir vai nu viena 10 mg mutē disperģejamā membrāna vienu reizi dienā, vai viena 20 mg mutē disperģejamā membrāna vienu reizi dienā. Jūsu ārsts Jums ir parakstījis Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģejamo membrānu vienu reizi dienā.

Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģejamo membrānu var lietot neatkarīgi no ēdienreizes.

Kad lietot Rivaroxaban Koanaa

Lietojiet mutē disperģejamo membrānu katru dienu līdz ārsts Jums liks pārtraukt lietošanu. Cenšaties lietot mutē disperģejamo membrānu katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai vieglāk atcerētos to lietot.

Jūsu ārsts izlems, cik ilgi Jums jāturpina ārstēšana.

Lai novērstu asins recekļu veidošanos vēnās pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas
Pirmā mutē disperģejamā membrāna jālieto 6–10 stundas pēc operācijas.

Ja Jums ir veikta liela gūžas operācija, parasti mutē disperģejamo membrānu lieto 5 nedēļas.

Ja Jums ir veikta liela ceļa locītavas operācija, parasti mutē disperģejamo membrānu lieto 2 nedēļas.

Ja esat lietojis Rivaroxaban Koanaa vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Rivaroxaban Koanaa mutē disperģejamo membrānu, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Lietojot pārāk daudz Rivaroxaban Koanaa, palielinās asiņošanas risks.

Ja esat aizmirsis lietot Rivaroxaban Koanaa

Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nākamajā dienā lietojiet nākamo mutē disperģejamo membrānu un turpiniet lietot mutē disperģejamo membrānu vienu reizi dienā kā parasti.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto mutē disperģejamo membrānu.

Ja pārtraucat lietot Rivaroxaban Koanaa

Nepārtrauciet Rivaroxaban Koanaa lietošanu pirms neesat konsultējies ar ārstu, jo Rivaroxaban Koanaa novērš nopietnu slimību attīstību.

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 Koanaa var izraisīt asiņošanu, kas var būt dzīvībai bīstama. Pārmērīga asiņošana var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (šoks). Dažos gadījumos asiņošana var būt slēpta.

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties informējiet par to savu ārstu:

- **Asiņošanas pazīmes**
 - asiņošana smadzenēs vai galvaskausā (simptomi var ietvert galvassāpes, vienpusēju vājumu, vemšanu, krampjus, apziņas līmeņa pazemināšanos un kakla stīvumu. Nopietna medicīniska ārkārtas situācija. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību!
 - ilga vai pārmērīga asiņošana
 - neparasts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes, neizskaidrojams pietūkums, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai stenokardija

Ārsts var nolemt Jūs rūpīgāk novērot vai mainīt ārstēšanu.

- **Smagu ādas reakciju pazīmes**
 - izplatīti intensīvi ādas izsitumi, pūšļi vai gļotādas bojājumi, piemēram, mutē vai acīs (Stīvensa Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze).
 - zāļu reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, asins sastāva izmaiņas un sistēmisku slimību (DRESS sindroms).

Šo blakusparādību sastopamība ir ļoti reta (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

- **Smagu alerģisku reakciju pazīmes**
 - sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums; rīšanas grūtības; nātrene un elpošanas grūtības; pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās.

Smagu alerģisku reakciju biežums ir ļoti reti (anafilaktiskas reakcijas, tostarp anafilaktisks šoks; var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem) un retāk (angioedēma un alerģiska tūska; var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Vispārīgs iespējamo blakusparādību uzskaitījums

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var izraisīt ādas bālumu un vājumu vai elpas trūkumu
- asiņošana kuņģī vai zarnās, uroģenitāla asiņošana (tostarp asinis urīnā un stipra menstruālā asiņošana), deguna asiņošana, asiņošana smaganās
- asiņošana acī (ieskaitot asiņošanu no acs baltuma)
- asiņošana audos vai ķermeņa dobumos (hematoma, zilumi)
- asins atklepošana
- asiņošana no ādas vai zem ādas
- asiņošana pēc operācijas
- asiņošana vai šķidruma izdalīšanās no operācijas brūces
- tūska ekstremitātēs
- sāpes ekstremitātēs
- nieru darbības traucējumi (var tikt konstatēti ārsta veiktajos testos)
- drudzis

- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējums, caureja
- zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai apziņas zudums, pieceloties kājās)
- vispārējs spēka un enerģijas trūkums (vājums, nogurums), galvassāpes, reibonis
- izsitumi, nieze
- asins analīzes var parādīt dažu aknu enzīmu paaugstināšanos

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- asiņošana smadzenēs vai galvaskausā (skatīt iepriekš asiņošanas pazīmes)
- asiņošana locītavā, izraisot sāpes un pietūkumu
- trombocitopēnija (zems trombocītu skaits, kas ir šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt)
- alerģiskas reakcijas, tostarp alerģiskas ādas reakcijas
- aknu darbības traucējumi (var tikt novēroti ārsta veiktajos testos)
- asins analīzes var parādīt bilirubīna, dažu aizkuņģa dziedzera vai aknu enzīmu paaugstināšanos vai trombocītu skaita palielināšanos
- bezsamaņa
- slikta pašsajūta
- paātrināta sirdsdarbība
- sausa mute
- nātrene

Reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- asiņošana muskulī
- holestāze (samazināta žults plūsma), hepatīts, t. sk. aknu šūnu bojājums (aknu iekaisums, t. sk. aknu bojājums)
- ādas un acu dzelte (dzelte)
- lokāls pietūkums
- asins uzkrāšanās (hematoma) cirkšņos kā sirds procedūras komplikācija, kuras laikā katetrs tiek ievadīts kājas artērijā (pseidoaneirisma)

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

- eozinofilu, balto granulocītu veida asins šūnu, kas izraisa iekaisumu plaušās (eozinofīla pneimonijs), uzkrāšanās

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem)

- nieru mazspēja pēc smagas asiņošanas
- asiņošana nierēs, dažkārt ar asins klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (antikoagulantu izraisīta nefropātija)
- paaugstināts spiediens kāju vai roku muskuļos pēc asiņošanas, kas izraisa sāpes, pietūkumu, jušanas izmaiņas, notirpumu vai paralīzi (fasciālās telpas 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 Koanaa

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas ir norādīts uz kastītes un uz katras paciņas pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zāles jāuzglabā oriģinālajā iepakojumā, un šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rivaroxaban Koanaa satur

- Aktīvā viela ir rivaroksabāns
- Citas sastāvdaļas ir
- mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze, povidons K30, makrogolgliceīna hidroksistearāts, nātrija laurilsulfāts, sukraloze, maltodekstrīns, sarkanais dzelzs oksīds, piparmētru aromatizētājs, trietilcitrāts, glicerīns.

Rivaroxaban Koanaa ārējais izskats un iepakojums

Rivaroxaban Koanaa 10 mg mutē disperģējamā membrāna ir gaiši sarkana, taisnstūra formas, mutē šķīstoša plāna membrāna.

Katra mutē disperģējamā membrāna ir iepakota 4 slāņu lamināta iepakojumā (t.i., papīra/PET/Al/PE paciņā).

Iepakojuma lielums

10 plēvemutē disperģējamās membrānas

30 plēvemutē disperģējamās membrānas

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami .

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Carretera Nacional 340,

numurs 122, 4º 4a,

08960 Sant Just Desvern (Barselona),

Spānija

Ražotājs

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9

9065 Ebenthal, Austrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Rivaroksabāns Koanaa 15 mg Orodispersible film

Rivaroksabāns Koanaa 20 mg Orodispersible film

rivaroksabāns

Pirms sākat lietot šīs zāles, rūpīgi izlasiet šo lietošanas pamācību, jo tajā ir svarīga informācija.

- Saglabājiet šo lietošanas pamācību. Jums var būt nepieciešams to izlasīt atkārtoti.
- Ja Jums ir papildu jautājumi, jautāiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir izrakstītas tikai jums. Nedodiet tās citiem. Tās var kaitēt citiem, pat ja viņu slimības simptomi ir tādi paši kā jums.
- Ja Jums rodas kādas blakusparādības, par to pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Tas attiecas arī uz jebkurām iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā. Skatīt 4. sadaļu

Kas ir šajā lietošanas instrukcijā

1. Kas ir Rivaroxaban Koanaa un kāpēc to lieto
2. Kas jums jāzina, pirms lietojat Rivaroxaban Koanaa
3. Kā lietot Rivaroxaban Koanaa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Koanaa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rivaroxaban Koanaa un kāpēc to lieto

Rivaroxaban Koanaa satur aktīvo vielu rivaroksabānu.

Rivaroxaban Koanaa lieto pieaugušajiem, lai:

- novērstu asins recekļu veidošanos smadzenēs (insults) un citos ķermeņa asinsvados, ja Jums ir sirds ritma traucējumi, ko sauc par nevalvulāru priekškambaru mirdzēšanu.
- ārstētu asins recekļus kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) un plaušu asinsvados (plaušu embolija) un novērstu asins recekļu atkārtotu veidošanos kāju un/vai plaušu asinsvados.

Rivaroksabāns Koanaa lieto bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai vairāk, lai:

- ārstētu asins recekļus un novērstu to atkārtotu veidošanos vēnās vai plaušu asinsvados pēc vismaz 5 dienu sākotnējās ārstēšanas ar injicējamām zālēm asins recekļu ārstēšanai.

Rivaroksabāns Koanaa pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antitrombotiskajiem līdzekļiem. Tas darbojas, bloķējot asins recēšanas faktoru (faktoru Xa) un tādējādi samazinot asins tendence veidot recekļus.

2. Kas jums jāzina, pirms lietojat Rivaroxaban Koanaa

Nelietojiet Rivaroxaban Koanaa

- ja Jums ir alerģija pret rivaroksabānu vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (uzskaitītas 6. sadaļā)
- ja Jums ir pārmērīga asiņošana
- ja Jums ir slimība vai stāvoklis kādā ķermeņa orgānā, kas palielina nopietnas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu traumas vai asiņošana, nesen veikta smadzeņu vai acu operācija)
- ja lietojat zāles, kas novērš asins recēšanu (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabanu vai heparīnu), izņemot gadījumus, kad maināt antikoagulantu terapiju vai saņemāt heparīnu caur venozā vai arteriālā katetru, lai saglabātu tā caurlaidību
- ja Jums ir aknu slimība, kas palielina asiņošanas risku

- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti

Nelietojiet Rivaroxaban Koanaa un informējiet savu ārstu, ja kāds no šiem apstākļiem attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība

Pirms Rivaroxaban Koanaa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Rivaroxaban Koanaa

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, kā tas var būt šādos gadījumos:
 - smaga nieru slimība pieaugušajiem un vidēji smaga vai smaga nieru slimība bērniem un pusaudžiem, jo jūsu nieru darbība var ietekmēt zāļu iedarbību organismā
 - ja lietojat citas zāles asins recēšanas novēršanai (piemēram, varfarīnu, dabigatranu, apiksabānu vai heparīnu), mainot antikoagulantu terapiju vai saņemot heparīnu caur venozā vai arteriālā katetru, lai saglabātu tā caurlaidību (skatīt sadaļu „Citas zāles un Rivaroxaban Koanaa”)
 - asiņošanas traucējumi
 - ļoti augsts asinsspiediens, kas nav kontrolējams ar medikamentiem
 - kuņģa vai zarnu slimības, kas var izraisīt asiņošanu, piemēram, zarnu vai kuņģa iekaisums vai barības vada iekaisums, piemēram, gastroezofageālā refluksa slimības (slimība, kad kuņģa skābe nonāk barības vadā) vai audzēju dēļ kuņģī, zarnās, dzimumorgānos vai urīnceļos
 - problēmas ar asinsvadiem acs aizmugurē (retinopātija)
 - plaušu slimība, kuras gadījumā bronhi paplašinās un piepildās ar strutu (bronhiektāzija), vai iepriekšēja asiņošana no plaušām
- ja Jums ir sirds vārstuļu protēze
- ja Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējums, kas palielina asins recekļu veidošanās risku), informējiet par to savu ārstu, kurš izlems, vai ir nepieciešams mainīt ārstēšanu.
- ja ārsts konstatē, ka jūsu asinsspiediens ir nestabils vai ir plānota cita ārstēšana vai ķirurģiska procedūra, lai noņemtu asins recekli no plaušām

Ja kāds no iepriekš minētajiem apstākļiem attiecas uz jums, informējiet par to savu ārstu, pirms lietojat Rivaroxaban Koanaa. Jūsu ārsts izlems, vai jums ir jālieto šīs zāles un vai jums ir nepieciešama pastiprināta novērošana.

Ja Jums ir nepieciešama operācija

- ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Koanaa pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kādu Jums norādījis ārsts.
- Ja operācijā tiek izmantots katetrs vai injekcija mugurkaulā (piemēram, epidurālās vai spinālās anestēzijas vai sāpju mazināšanas nolūkā):
 - ir ļoti svarīgi lietot Rivaroxaban Koanaa pirms un pēc injekcijas vai katetra izņemšanas tieši tajā laikā, kādu Jums norādījis ārsts
 - nekavējoties informējiet ārstu, ja pēc anestēzijas beigām jūtat kāju nejutīgumu vai vājumu vai problēmas ar zarnām vai urīnpūsli, jo ir nepieciešama steidzama ārsta palīdzība.

Bērni un pusaudži

Rivaroxaban Koanaa mutē disperģējamo membrānu **nav ieteicams lietot bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.**

Nav pietiekamas informācijas par Rivaroxaban Koanaa lietošanu bērniem un pusaudžiem pieaugušo indikācijās.

Citi zāles un Rivaroxaban Koanaa

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot citas zāles, tostarp bezrecepšu zāles.

- Ja lietojat
 - dažas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, flukonazols, itraconazols, vorikonazols, posakonazols), ja vien tās netiek lietotas tikai uz ādas
 - ketokonazola tabletes (lieto Cushinga sindroma ārstēšanai – kad organisms ražo pārāk daudz kortizola)
 - dažas zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, klaritromicīns, eritromicīns)
 - dažas pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs)
 - citi medikamenti asins recēšanas samazināšanai (piemēram, enoksaparīns, klopidoģrels vai K vitamīna antagonisti, piemēram, varfarīns un acenokumarols)
 - pretiekaisuma un pretspāpju zāles (piemēram, naproksēns vai acetilsalicilskābe)
 - dronedarons, zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai
 - daži medikamenti depresijas ārstēšanai (selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSRI) vai serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori (SNRI))

Ja kāds no iepriekš minētajiem apstākļiem attiecas uz Jums, pirms Rivaroxaban Koanaa lietošanas **informējiet par to savu ārstu,** jo Rivaroxaban Koanaa iedarbība var pastiprināties. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto šīs zāles un vai Jūs jānovēro pastiprināti.

Ja ārsts uzskata, ka Jums ir paaugstināts risks saslimt ar kuņģa vai zarnu čūlām, viņš var izmantot arī profilaktisku čūlu ārstēšanu.

- Ja lietojat
 - dažas zāles epilepsijas ārstēšanai (fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls)
 - asinszāli (Hypericum perforatum), augu izcelsmes preparātu, ko lieto depresijas ārstēšanai
 - rifampicīnu, antibiotiku

Ja kāds no iepriekš minētajiem apstākļiem attiecas uz Jums, pirms Rivaroxaban Koanaa lietošanas **informējiet par to savu ārstu,** jo Rivaroxaban Koanaa iedarbība var būt samazināta. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jālieto Rivaroxaban Koanaa un vai Jūs jānovēro pastiprināti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Rivaroxaban Koanaa, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja pastāv iespēja, ka varētu iestāties grūtniecība, lietojiet uzticamu kontracepcijas līdzekli, kamēr lietojat Rivaroxaban Koanaa. Ja iestājas grūtniecība, kamēr lietojat šo zāļu, nekavējoties informējiet par to savu ārstu, kurš izlems, kā Jūs jāārstē.

Autovadīšana un mehānismu lietošana

Rivaroxaban Koanaa var izraisīt reiboni (bieži sastopama blakusparādība) vai ģīboni (retāk sastopama blakusparādība) (skatīt 4. iedaļu „Iespējamās blakusparādības”). Ja Jums ir šie simptomi, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai lietot instrumentus vai mehānismus.

Rivaroxaban Koanaa satur makroglicerolhidroksistearātu un nātriju

Makroglicerolhidroksistearāts var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju. Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz vienu orodispersīvo plēvi, t. i., tās ir praktiski „bez nātrija”.

3. Kā lietot Rivaroxaban Koanaa

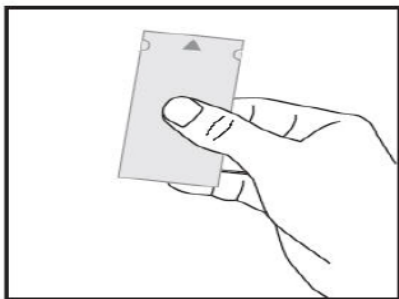
Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums ir norādījis. Ja Jums rodas neskaidrības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Rivaroxaban Koanaa 15 mg un 20 mg orodispersīvās plēves ir paredzētas lietošanai iekšķīgi, un tās jālieto kopā ar ēdienu, ar vai bez ūdens. Ļaujiet plēvei izšķīst mutē, pirms to norijat kopā ar siekalām.

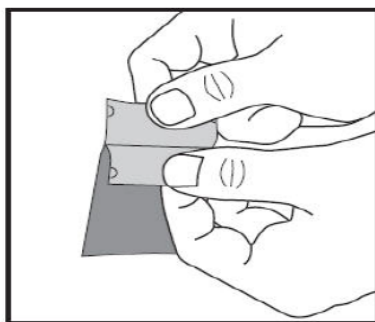
Norādījumi par Rivaroxaban Koanaa lietošanu

Svarīgi: Neapstrādājiet mutē izšķīstošo plēvi ar mitrām rokām.

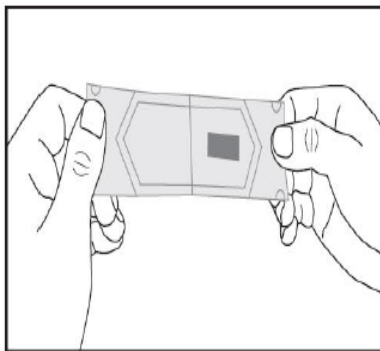
- a) Paņemiet paciņu, atrodiet bultiņas zīmi uz vienas no īsākajām malām un turiet paciņu ar šo pusi uz augšu.



- b) Viegli atdaliet abas paciņas daļas pie bultiņas. Tagad jūs varat turēt katru daļu starp īkšķi un rādītājpirkstu, izmantojot vienu roku katrai daļai.



- c) Uzmanīgi pārplēšiet abas paciņas daļas pretējās virzienos, līdz tās atdalās. Tagad ir redzama orodispersīvā plēve, kas atrodas uz vienas no atdalītajām paciņas daļām.



- d) Ar sausām rokām izņemiet mutē šķīstošo plēvi no paciņas un ielieciet to mutē tieši uz mēles. Tā ātri izšķīdīsies, tāpēc to var viegli norīt.



Orodispersible plēve jāievieto mutē, uz mēles. Pirms orodispersible plēves ievietošanas uz mēles mutē jābūt tukšai un pirkstiem sausi. Tā jālieto uzreiz pēc paciņas atvēršanas.

Kāda deva jālieto

Pieaugušajiem

- Lai novērstu asins recekļu veidošanos smadzenēs (insults) un citos asinsvados organismā Ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Koanaa 20 mg orodispersible plēve vienu reizi dienā. Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, deva var tikt samazināta līdz vienai Rivaroxaban Koanaa 15 mg orodispersible plēvei vienu reizi dienā.
- Ja Jums ir nepieciešama procedūra, lai ārstētu sasprostotus asinsvadus sirdī (tā saucamā perkutāna koronārā intervencija – PCI ar stenta ievietošanu), ir ierobežoti pierādījumi, ka devu var samazināt līdz vienai Rivaroxaban Koanaa 15 mg orodispersible plēvei vienu reizi dienā (vai vienai Rivaroxaban Koanaa 10 mg orodispersible plēvei vienu reizi dienā, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi) papildus antitrombocītu zālēm, piemēram, klopidoģrelam.
- Lai ārstētu asins recekļus kāju vēnās un asins recekļus plaušu asinsvados, kā arī lai novērstu asins recekļu atkārtotu veidošanos Ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Koanaa 15 mg orodispersible plēve divas reizes dienā pirmajās 3 nedēļās. Ārstēšanai pēc 3 nedēļām ieteicamā deva ir viena Rivaroxaban Koanaa 20 mg orodispersible plēve vienu reizi dienā. Pēc vismaz 6 mēnešu asins recekļu ārstēšanas ārsts var nolemt turpināt ārstēšanu ar vienu 10 mg orodispersible film vienu reizi dienā vai vienu 20 mg orodispersible film vienu reizi dienā. Ja Jums ir nieru darbības traucējumi un lietojat vienu Rivaroxaban Koanaa 20 mg orodispersible plēvi vienu reizi dienā, ārsts var nolemt samazināt devu ārstēšanai pēc 3 nedēļām līdz vienai Rivaroxaban Koanaa 15 mg orodispersible plēvei vienu reizi dienā, ja asiņošanas risks ir lielāks nekā risks veidoties jaunam asins recekļam.

Bērni un pusaudži

Rivaroxaban Koanaa deva ir atkarīga no ķermeņa masas, un to aprēķina ārsts.

- Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ar **ķermeņa masu no 30 kg līdz mazāk nekā 50 kg** ir viena **Rivaroxaban Koanaa 15 mg mutē disperģējamā membrāna** vienu reizi dienā.
- Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ar **ķermeņa masu 50 kg vai vairāk** ir viena **Rivaroxaban Koanaa 20 mg mutē disperģējamā membrāna** vienu reizi dienā.

Katru Rivaroxaban Koanaa devu lietojiet kopā ar dzērienu (piemēram, ūdeni vai sulu) ēdienreizes laikā. Mutē disperģējamās membrānas lietojiet katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Apsveriet atgādinājuma signāla uzstādīšanu šim nolūkam.

Vecākiem vai aprūpētājiem: lūdzu, novērojiet bērnu, lai pārliecinātos, ka tiek lietota pilna deva.

Tā kā Rivaroxaban Koanaa deva ir atkarīga no ķermeņa masas, ir svarīgi neizlaist nevienu iepļānoto vizīti pie ārsta, jo varētu būt nepieciešama devas pielāgošana mainoties ķermeņa masai.

Nekad nemēģiniet pielāgot Rivaroxaban Koanaa devu paši. Ārsts nepieciešamības gadījumā pielāgos devu.

Nesadaliet mutē disperģējamo membrānu, lai iegūtu daļu no mutē disperģējamās membrānas devas. Ja nepieciešama mazāka deva, lūdzu, lietojiet alternatīvu rivaroksabānu saturošu zāļu formu (granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai).

Ja Jūs izspļaujat devu vai vemjat

- mazāk nekā 30 minūtes pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas, lietojiet jaunu devu.
- vairāk nekā 30 minūtes pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas, nelietojiet jaunu devu. Šādā gadījumā nākamo Rivaroxaban Koanaa devu lietojiet parastajā laikā.

Sazinieties ar ārstu, ja pēc Rivaroxaban Koanaa lietošanas atkārtoti izspļaujiet devu vai vemjat.

Kad lietot Rivaroxaban Koanaa

Lietojiet mutē šķīstošo plēvi katru dienu, līdz ārsts Jums liek pārtraukt lietošanu.

Centies lietot orodispersible plēvi(-es) katru dienu vienā un tajā pašā laikā, lai vieglāk atcerētos to lietot.

Ārsts izlems, cik ilgi jums jāturpina ārstēšanās.

Lai novērstu asins recekļu veidošanos smadzenēs (insults) un citos asinsvados organismā:

Ja jūsu sirdsdarbība ir jāatjauno normālā stāvoklī, izmantojot procedūru, ko sauc par kardioversiju, lietojiet Rivaroxaban Koanaa ārsta norādītajā laikā.

Ja esat aizmirsis lietot Rivaroxaban Koanaa

Pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem:

Ja lietojat vienu 20 mg vai 15 mg mutē šķīstošo plēvi vienu reizi dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceratiesies. Nelietojiet vairāk nekā vienu mutē šķīstošo plēvi vienā dienā, lai kompensētu izlaisto devu. Nākamajā dienā lietojiet nākamo mutē šķīstošo plēvi un turpiniet lietot vienu mutē šķīstošo plēvi vienu reizi dienā.

Pieaugušajiem:

Ja lietojat vienu 15 mg mutē šķīstošu plēvi divas reizes dienā un esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceratiesies. Vienā dienā neņemiet vairāk par divām 15 mg orodispersible film. Ja esat aizmirsis lietot devu, varat lietot divas 15 mg orodispersible film vienlaikus, lai vienā dienā kopā lietotu divas orodispersible film (30 mg). Nākamajā dienā turpiniet lietot vienu 15 mg orodispersible film divas reizes dienā.

Ja esat lietojis vairāk Rivaroxaban Koanaa, nekā vajadzētu

Ja esat lietojis pārāk daudz Rivaroxaban Koanaa orodispersible film, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Pārāk liela Rivaroxaban Koanaa deva palielina asiņošanas risku.

Ja pārtraucat lietot Rivaroxaban Koanaa

Nepārtrauciet lietot Rivaroxaban Koanaa, pirms neesat konsultējies ar ārstu, jo Rivaroxaban Koanaa ārstē un novērš nopietnas saslimšanas.

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

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, lai gan tās ne visiem rodas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles, kas samazina asins recekļu veidošanos, Rivaroxaban Koanaa var izraisīt asiņošanu, kas var būt dzīvībai bīstama. Pārmērīga asiņošana var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos (šoks). Dažos gadījumos asiņošana var nebūt acīmredzama.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums vai bērnam rodas kāda no šādām blakusparādībām:

- **Asiņošanas pazīmes**

- asiņošana smadzenēs vai galvaskausā (simptomi var ietvert galvassāpes, vienpusēju vājumu, vemšanu, krampjus, apziņas līmeņa pazemināšanos un kakla stīvumu. Nopietna medicīniska ārkārtas situācija. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību!
- ilga vai pārmērīga asiņošana
- neparasts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes, neizskaidrojams pietūkums, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai stenokardija

Jūsu ārsts var nolemt turpināt jūs novērot vai mainīt ārstēšanu.

- **Smagu ādas reakciju pazīmes**

- izplatīšanās intensīvs ādas izsitumi, pūšļi vai gļotādas bojājumi, piemēram, mutē vai acīs (Stevens-Johnson sindroms/toksiska epidermas nekrolīze).
- zāļu reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, asins sastāva izmaiņas un sistēmisku slimību (DRESS sindroms).

Šo blakusparādību sastopamība ir ļoti reta (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

- **Smagu alerģisku reakciju pazīmes**

- sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums; rīšanas grūtības; nātrene un elpošanas grūtības; pēkšņs asinsspiediena pazemināšanās.

Smagu alerģisku reakciju biežums ir ļoti reti (anafilaktiskas reakcijas, tostarp anafilaktisks šoks; var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem) un neparasti (angioedēma un alerģiska tūska; var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Kopējais iespējamo blakusparādību saraksts pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var izraisīt ādas bālumu un vājumu vai elpas trūkumu
- asiņošana kuņģī vai zarnās, urogenitālā asiņošana (tostarp asinis urīnā un stipra menstruālā asiņošana), deguna asiņošana, asiņošana smaganās
- asiņošana acī (tostarp asiņošana no acs baltuma)
- asiņošana audos vai ķermeņa dobumā (hematoma, zilumi)
- asins klepošana
- asiņošana no ādas vai zem ādas
- asiņošana pēc operācijas
- asiņošana vai šķidruma izdalīšanās no operācijas brūces
- pietūkums ekstremitātēs
- sāpes ekstremitātēs
- nieru darbības traucējumi (var tikt konstatēti ārsta veiktajos testos)
- drudzis
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana, aizcietējums, caureja
- zems asinsspiediens (simptomi var būt reibonis vai apziņas zudums, pieceloties kājās)
- samazināta vispārējā spēka un enerģijas (vājums, nogurums), galvassāpes, reibonis
- izsitumi, nieze

- asins analīzes var parādīt dažu aknu enzīmu palielināšanos

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- asiņošana smadzenēs vai galvaskausā (sk. iepriekš, asiņošanas pazīmes)
- asiņošana locītavā, kas izraisa sāpes un pietūkumu
- trombocitopēnija (zemu trombocītu skaits, kas ir šūnas, kas palīdz asinīm recēties)
- alerģiskas reakcijas, tostarp alerģiskas ādas reakcijas
- aknu darbības traucējumi (var tikt konstatēti ārsta veiktajos testos)
- asins analīzes var parādīt bilirubīna, dažu aizkuņģa dziedzera vai aknu enzīmu vai trombocītu skaita palielināšanos
- bezsamaņa
- slikta pašsajūta
- paātrināta sirdsdarbība
- sausa mute
- nātrene

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- asiņošana muskulī
- holestāze (samazināta žults plūsma), hepatīts, t. sk. aknu šūnu bojājums (aknu iekaisums, t. sk. aknu bojājums)
- ādas un acu dzelte (dzelte)
- lokāls pietūkums
- asins uzkrāšanās (hematoma) cirkšņos kā sirds procedūras komplikācija, kuras laikā katetrs tiek ievadīts kājas artērijā (pseudoaneirisma)

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

- eozinofilu, balto granulocītu veida asins šūnu, kas izraisa iekaisumu plaušās (eozinofiliska pneimonijs), uzkrāšanās

Nav zināms (biežumu nevar novērtēt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem)

- nieru mazspēja pēc smagas asiņošanas
- asiņošana nierēs, dažkārt ar asins klātbūtni urīnā, kas izraisa nieru darbības traucējumus (antikoagulantu izraisīta nefropātija)
- paaugstināts spiediens kāju vai roku muskuļos pēc asiņošanas, kas izraisa sāpes, pietūkumu, sajūtu izmaiņas, nejutīgumu vai paralīzi (kompartimenta sindroms pēc asiņošanas)

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Vispārīgi blakusparādības, kas novērotas bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar Rivaroxaban Koanaa, bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem, un galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas.

Blakusparādības, kas biežāk novērotas bērniem un pusaudžiem:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes
- drudzis
- deguna asiņošana
- vemšana

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- paātrināta sirdsdarbība
- asins analīzes var parādīt bilirubīna (žults pigmenta) palielināšanos
- trombocitopēnija (zemu trombocītu skaits, kas ir šūnas, kas palīdz asinīm recēties)
- stipras menstruācijas

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- asins analīzes var parādīt bilirubīna apakšskategorijas (tiešais bilirubīns, žults pigments) palielināšanos

Blakusparādību ziņošana

Ja Jums rodas kādas blakusparādības, par to pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam. Tas attiecas arī uz jebkurām iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā. Par blakusparādībām varat ziņot arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto valsts ziņošanas sistēmu. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs palīdzat sniegt vairāk informācijas par šo zāļu droš

5. Kā uzglabāt Rivaroxaban Koanaa

Šīs zāles glabājiēt bērniem nepieejamā vietā un no tām redzamā attālumā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un katra sacheta EXP. Derīguma termiņš ir norādīts kā mēneša pēdējā diena.

Zāles jāuzglabā oriģinālajā iepakojumā, un šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Kas ir Rivaroxaban Koanaa sastāvā

- Aktīvā viela ir rivaroksabāns
- Citas sastāvdaļas ir
- mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze, povidons K30, makrogolglicerola hidroksistearāts, nātrija laurilsulfāts, sukraloze, maltodekstrīns, sarkanais dzelzs oksīds, piparmētru aromatizētājs, trietilcitrāts, glicerīns.

Kā izskatās Rivaroxaban Koanaa un iepakojuma saturs

Rivaroksabāns Koanaa 15 mg un 20 mg orodispersible plēve ir Gaiši sarkana, taisnstūra formas, mutē šķīstoša plāna plēve.

Katra orodispersible plēve ir iepakota 4 slāņu lamināta iepakojumā (t.i., papīrs/PET/Alu/PE maisiņš).

Iepakojuma lielums

10 orodispersible plēves

30 orodispersible plēves

Tirgū var būt pieejami ne visi iepakojuma izmēri.

Tirdzniecības atļaujas turētājs un ražotājs

Tirdzniecības atļaujas turētājs

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numurs 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barselona),
Spānija

Ražotājs

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austrija
Jebkādu informāciju par šo zāļu lietošanu lūdzu sazināties ar zāļu tirdzniecības atļaujas turētāja
vietējo pārstāvi:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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