



ZĀĻU APRAKSTS

15 mg

20 mg



1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xarelto 15 mg apvalkotās tabletes

Xarelto 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg vai 20 mg rivaroksabana (*rivaroxabanum*).

Palīgviela(s):

Katra 15 mg apvalkotā tablete satur 25,4 mg laktozes monohidrāta, skatīt apakšpunktu 4.4.

Katra 20 mg apvalkotā tablete satur 22,9 mg laktozes monohidrāta, skatīt apakšpunktu 4.4.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Xarelto 15 mg apvalkotās tabletes

Sarkanas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes (6 mm diametrā, izliekuma rādiuss – 9 mm) ar BAYER krustenisku marķējumu vienā pusē un skaitli „15” un trīsstūra marķējumu otrā pusē.

Xarelto 20 mg apvalkotās tabletes

Sarkanbrūnas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes (6 mm diametrā, izliekuma rādiuss – 9 mm) ar BAYER krustenisku marķējumu vienā pusē un skaitli „20” un trīsstūra marķējumu otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

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

Dziļo vēnu trombozes (DVT) ārstēšana un recidivējošas DVT un plaušu embolijas (PE) profilakse pēc akūtas DVT pieaugušajiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse

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

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

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

DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

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

	Dozēšanas shēma	Maksimālā dienas deva
1. – 21. diena	15 mg divas reizes dienā	30 mg
22. diena un turpmāk	20 mg vienu reizi dienā	20 mg

Terapijas ilgums jāizvēlas individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas ieguvuma un asiņošanas riska izvērtēšanas (skatīt apakšpunktu 4.4). Īslaicīgu terapiju (3 mēneši) piemēro pārejošu riska faktoru gadījumā (piemēram, nesena ķirurģiska operācija, trauma, imobilizācija) un ilgstošāku terapiju piemēro pastāvīgu riska faktoru vai idiopātiskas DVT gadījumā. Xarelto lietošanas pieredze šīs indikācijas terapijai laikā periodā, kas ilgāks nekā 12 mēneši, ir ierobežota.

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

Ja devas lietošana tiek aizmirsta ārstēšanas fāzē, kurā zāles jālieto vienu reizi dienā (22. diena un turpmāk), pacientam Xarelto jālieto nekavējoties un nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto devu.

K vitamīna antagonistu (KVA) nomainīšana ar Xarelto

Pacientiem, kuri saņem insulta un sistēmiskas embolijas profilaksi, KVA terapija jāpārtrauc un Xarelto terapija jāuzsāk, kad INR ir $\leq 3,0$.

Pacientiem, kuri saņem DVT terapiju un recidivējošas DVT un PE profilaksi, KVA terapija jāpārtrauc un Xarelto terapija jāuzsāk, tiklīdz INR ir $\leq 2,5$.

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

Xarelto nomainīšana ar K vitamīna antagonistiem (KVA)

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

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



Parenterālo antikoagulantu nomainīšana ar Xarelto

Pacientiem, kuri lieto parenterālu antikoagulantu, Xarelto lietošana jāuzsāk 0 līdz 2 stundas pirms nākamās iepļānotās parenterālo zāļu (piem., ZMMH) ievadīšanas vai nepārtraukti lietoto parenterālo zāļu (piem., intravenoza nefrakcionēta heparīna) lietošanas pārtraukšanas brīdī.

Xarelto nomainīšana ar parenterāliem antikoagulantiem

Ievadiet pirmo parenterālā antikoagulanta devu laikā, ka būtu jālieto nākamā Xarelto deva.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

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

- insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt apakšpunktu 5.2);
- DVT ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei: pirmās 3 nedēļas pacientiem jālieto 15 mg divas reizes dienā. Pēc tam ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā, pamatojoties uz FK modelēšanu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

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

Aknu darbības traucējumi

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

Gados vecāki pacienti

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

Kermeņa svars

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

Dzimums

Devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2)..

Pediātriskā populācija

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

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Klīniski nozīmīga aktīva asiņošana.
- Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar aknu cirozi, kas klasificēta kā *Child Pugh B* un *C* (skatīt apakšpunktu 5.2).
- Grūtniecība un zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktu 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanas laikā ieteicama klīniska uzraudzība saskaņā ar antikoagulantu lietošanas praksi.

Asiņošanas risks

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, dzimumceļu, urīnceļu) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādējādi tiek atzīts, ka lietderīgi papildus atbilstoši klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu.

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

Nieru mazspēja

Pacientiem ar smagi izteiktu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) rivaroksabana koncentrācija plazmā var būt ievērojami paaugstināta (vidēji 1,6 reizes), kas var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku. Xarelto jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 15 – 29 ml/min. Lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 15 ml/min (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Pamatojoties uz FK modelēšanu, līdztekus citu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, klaritromicīna, telitromicīna) lietošana pacientiem ar nieru mazspēju paaugstina rivaroksabana koncentrāciju plazmā un tāpēc jālieto piesardzīgi.

Mijiedarbība ar citām zālēm

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

Nepieciešams ievērot piesardzību, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL), acetilsalicilskābi, trombocītu agregācijas inhibitoriem vai citiem anitrombotiskiem līdzekļiem. Pacientiem, kuriem ir čūlu veidošanās risks kuņģa-zarnu traktā, jāapsver atbilstoša profilaktiska ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.5).

Citi asiņošanas riska faktori

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

- iedzimti vai iegūti asinsreces traucējumi,
- nekontrolēta, smaga arteriāla hipertensija,
- aktīva čūlas slimība kuņģa-zarnu traktā,
- neseni izčūlojumi kuņģa-zarnu traktā,
- vaskulāra retinopātija,
- nesena intrakraniāla vai intracerebrāla asiņošana,
- intraspīnālo vai intracerebrālo asinsvadu patoloģijas,
- nesena smadzeņu, muguras smadzeņu vai acu operācija,
- bronhektāzes vai plaušu asiņošana anamnēzē.



Pacienti ar vārstuļu protēzēm

Xarelto drošība un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm, tādēļ nav datu, kas apstiprinātu, ka Xarelto 20 mg (15 mg pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem) nodrošina pietiekošu antikoagulāciju pacientiem šajā populācijā. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Xarelto.

Pacienti ar akūtu plaušu emboliju

Xarelto lietošana nav ieteicama akūtas plaušu embolijas ārstēšanai.

Devas ieteikumi pirms un pēc invazīvām procedūrām un ķirurģiskām manipulācijām

Ja nepieciešama invazīva procedūra vai ķirurģiska manipulācija, Xarelto lietošana, ja iespējams, jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms manipulācijas un, pamatojoties uz ārsta slēdzienu.

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

Xarelto lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk pēc invazīvas procedūras vai ķirurģiskās manipulācijas, ar noteikumu, ka to ļauj klīniskā situācija un ir nodrošināta pietiekoša homeostāze (skatīt apakšpunktu 5.2).

Informācija par palīgvielām

Xarelto satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 un P-gp inhibitori

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

Paredzams, ka aktīvās vielas, kas spēcīgi inhibē tikai vienu no rivaroksabana eliminācijas ceļiem – CYP3A4 vai P-gp, rivaroksabana koncentrāciju plazmā palielinās mazākā pakāpē.

Piemēram, klaritromicīns (500 mg divas reizes dienā), kas tiek uzskatīts par spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un mērenu P-gp inhibitoru, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības pieaugumu par 1,5 reizēm un C_{max} pieaugumu par 1,4 reizēm. Tiek uzskatīts, ka šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs.

Eritromicīns (500 mg trīs reizes dienā), kas mēreni inhibē CYP3A4 un P-gp, izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības un C_{max} pieaugumu par 1,3 reizēm. Tiek uzskatīts, ka šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs.

Flukonazols (400 mg vienu reizi dienā) tiek uzskatīts par vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, kas izraisa rivaroksabana vidējā AUC pieaugumu par 1,4 reizēm un vidējā C_{max} pieaugumu par 1,3 reizēm. Šis pieaugums netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

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

Antikoagulanti

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

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

NSPL/trombocītu agregācijas inhibitori

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

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

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

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

Varfarīns

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

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

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

Nav novērota farmakokinētiskā mijiedarbība starp varfarīnu un rivaroksabanu.

CYP3A4 inducētāji

Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inducētāju rifampicīnu izraisīja rivaroksabana vidējās AUC vērtības samazināšanos par apmēram 50% un vienlaicīgu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Rivaroksabana vienlaicīga lietošana ar citiem spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai asinszāle) var izraisīt rivaroksabana koncentrācijas samazināšanos plazmā. Vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A4 inducētājus, jāievēro piesardzība.

Citas vienlaicīgi lietotas zāles

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

Laboratorijas rādītāji

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



4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Xarelto drošība un efektivitāte grūtniecēm nav noteikta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Xarelto ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, būtisku asiņošanas risku, kā arī pierādījumu, ka rivaroksabans šķērso placentu (skatīt apakšpunktu 4.3). Sievietēm reproduktīvā vecumā rivaroksabana terapijas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

Zīdīšanas periods

Xarelto drošība un efektivitāte nav noteikta sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem uzrāda, ka rivaroksabans izdalās pienā. Tāpēc Xarelto ir kontrindicēts zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.3). Jāpieņem lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas.

Fertilitāte

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Xarelto ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Bieži ziņots par tādām blakusparādībām kā sinkope un reibonis (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacienti, kuriem novērotas šīs nelabvēlīgās blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Rivaroksabana drošība tika izvērtēta astoņos III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 16 041 pacients, kas lietoja rivaroksabanu (skatīt 1. tabulu).

1. tabula:

III fāzes pētījumos pētīto pacientu skaits, maksimālā dienas deva un ārstēšanas ilgums

Indikācija	Pacientu skaits*	Maksimālā dienas deva	Maksimālais ārstēšanas ilgums
Venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija	6 097	10 mg	39 dienas
DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse	2 194	1. – 21. diena: 30 mg 22. diena un turpmāk: 20 mg	21 mēnesis
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju	7 750	20 mg	41 mēnesis

* Pacienti saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu

Kopumā apmēram 73% pacientu, kuri bija saņēmuši vismaz vienu rivaroksabana devu, ārstēšanas laikā novēroja nevēlamas blakusparādības. Apmēram 24% pacientu nevēlamās blakusparādības pētnieki novērtēja kā saistītas ar ārstēšanu. No pacientiem, kuri lietoja 10 mg Xarelto un kuriem tika veikta gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija, asiņošanu novēroja apmēram 6,8% pacientu un anēmiju – apmēram 5,9% pacientu. No pacientiem, kuri lietoja vai nu 15 mg Xarelto divas reizes dienā un pēc tam 20 mg vienu reizi dienā DVT ārstēšanai, vai 20 mg vienu reizi dienā DVT un PE profilaksei, asiņošanu novēroja apmēram 22,7% pacientu un anēmiju – apmēram 1,8% pacientu. No pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, par jebkāda veida vai smaguma asiņošanu ziņoja 28 pacientiem uz 100 pacientu gadiem un anēmiju – 2,5 pacientiem uz 100 pacientu gadiem.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Xarelto terapijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir apkopots 2. tabulā turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežumi ir definēti kā

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

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

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

nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

2. tabula: visas ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem III fāzes pētījumos (venozās trombembolijas (VTE) profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas endoprotezēšanas operācija (VTE-P), DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (DVT-Ā) un insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju (IPAF))

Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija (iesk. attiecīgus laboratorijas rādītājus)	Trombocitēmija (iesk. paaugstinātu trombocītu skaitu) ^A		
Imūnās sistēmas traucējumi			
	Alerģiska reakcija, alerģisks dermatīts		
Nervu sistēmas traucējumi			
Reibonis, galvassāpes, ģibonis	Cerebrāls un intrakraniāls asinsizplūdums		
Acu bojājumi			
Asinsizplūdums acī (iesk. asinsizplūdumu konjunktīvā)			
Sirds funkcijas traucējumi			
Tahikardija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Hipotensija, hematoma			Pseidoaneirismas veidošanās pēc perkutānas intervences*



Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Deguna asiņošana	Asins atklepošana		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (iesk. smaganu asiņošanu un asiņošanu no taisnās zarnas), sāpes kuņģa-zarnu traktā un vēderā, dispepsija, slikta dūša, aizcietējumi ^A , caureja, vemšana ^A	Sausums mutē		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
	Aknu funkcijas traucējumi	Dzelte	
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Nieze (iesk. retākus ģeneralizētas niezes gadījumus), izsitumi, ekhimozes	Nātrene, asinsizplūdumi ādā un zemādā		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Sāpes ekstremitātēs ^A	Hemartroze	Asinsizplūdums muskuli	Sekundārs kuņģa-zarnu trakta sindroms pēc asiņošanas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Asiņošana uroģenitālajā traktā (iesk. hematūriju un menorāģiju ^B)	Nieru mazspēja (tai skaitā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis) ^A		Sekundāra nieru mazspēja/akūta nieru mazspēja pēc asiņošanas, izraisītās hipoperfūzijas dēļ
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Drudzis ^A , perifēra tūska, vispārējs spēka un enerģijas trūkums (iesk. vājumu un astēniju)	Slikta pašsajūta (iesk. savārgumu), lokalizēta tūska ^A		
Izmeklējumi			
Paaugstināts transamināžu līmenis	Paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ^A , paaugstināts LDH līmenis ^A , paaugstināts lipāzes līmenis ^A , paaugstināts amilāzes līmenis ^A , paaugstināts GGT līmenis ^A	Paaugstināts saistītā bilirubīna līmenis (ar vai bez vienlaicīgas ALAT paaugstināšanās)	

Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi*
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
Asiņošana pēc procedūras (iesk. postoperatīvu anēmiju un asiņošanu no brūces), sasitums	Izdalījumi no brūces ^A		

A: novērots VTE-P; B: novērots DVT-Ā [oti bieži sievietēm vecumā < 55 gadi

*) šis blakusparādības novērojā citos klīniskajos pētījumos, nevis III fāzes pētījumos pacientiem, kuriem tika veikta plaša ortopēdiska apakšējo ekstremitāšu operācija, pacientiem, kuri saņēma DVT ārstēšanu un recidivējošas DVT un PE profilaksi vai pacientiem, kuri saņēma insulta un sistēmiskas embolijas profilaksi

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskās darbības dēļ Xarelto lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (iespējams arī letāls iznākums) var mainīties atkarībā no asiņošanas vietas, apjoma un asiņošanas un/vai anēmijas pakāpes (skatīt apakšpunktu 4.9 Rīcības taktika asiņošanas gadījumā). Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, smaganu, kuņģa-zarnu trakta, dzimumceļu, urīnceļu) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas rivaroksabana terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādējādi tiek atzīts, ka lietderīgi papildus atbilstoši klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var palīdzēt noteikt slēptu asiņošanu.

Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošām zālēm (skatīt apakšpunktu 4.4, asiņošanas risks). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama svišana, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks. Dažos gadījumos ir novēroti anēmijas izraisītas kardiālas išēmijas simptomi, piemēram, sāpes krūtīs vai stenokardija. Lietojot Xarelto, ziņots par zināmām smagas asiņošanas radītām komplikācijām, piemēram, kompresijas sindromu un nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkurai pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

4.9 Pārdozēšana

Ziņots par retiem pārdozēšanas gadījumiem bez asiņošanas vai citām nevēlamām blakusparādībām ar devām līdz 600 mg. Lietojot īpaši lielas terapeitiskas rivaroksabana devas – 50 mg vai augstākas devas, ierobežotās absorbcijas dēļ ir paredzams piesātinājuma efekts, kas novērs turpmāku vidējās plazmas ekspozīciju.

Specifisks antidots, kas novērstu rivaroksabana farmakodinamiskos efektus, nav pieejams. Rivaroksabana pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles lietošanu, lai samazinātu absorbciju.

Rīcības taktika asiņošanas gadījumā

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



Ja asiņošanu nevar kontrolēt ar augstāk minētajiem pasākumiem, jāapsver specifiska prokoagulācijas atcelšanas līdzekļa, piemēram, protrombīna kompleksa koncentrāta (PKK), aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāta (APKK) vai rekombinantā faktora VIIa (r-FVIIa), lietošana. Tomēr līdz šim ir iegūta ļoti ierobežota pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Ieteikumi pamatojas arī uz ierobežotiem ne-klīniskiem datiem. Jāapsver rekombinantā faktora VIIa atkārtota ordinēšana un jāitrē atkarībā no asiņošanas uzlabošanās.

Nav gaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt rivaroksabana antikoagulanta efektivitāti. Nav pieredzes par antifibrinolītisko līdzekļu (traneksamīnskābes, aminokapronekābes) lietošanu cilvēkiem, kuras saņem rivaroksabanu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes izmantošanai (desmopresīns, aprotinīns) cilvēkiem, kuri saņem rivaroksabanu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem rivaroksabanu nevar izdalīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi antitrombotiski līdzekļi, ATĶ kods: B01AX06

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem tika novērota no devas atkarīga Xa faktora aktivitātes inhibīcija. Rivaroksabana lietošana ietekmē protrombīna laiku (PT-prothrombin time) atkarībā no devas, saglabājot ciešu korelāciju ar koncentrāciju plazmā (r vērtība ir 0,98), ja pārbaudei ir izmantots Neoplastin. Citi reaģenti uzrādīs atšķirīgus rezultātus. PT jānosaka sekundēs, jo INR (Starptautiskais standartizētais koeficients) ir kalibrēts un apstiprināts tikai kumarīnu grupai un citiem antikoagulantiem nav izmantojams. Pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu DVT ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei, PT 5/95 procentilēs (Neoplastin) 2 – 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā, svārstījās no 16 līdz 33 sek. un, lietojot 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, no 15 līdz 30 sek.. Koncentrācijai kritoties (8 – 16 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentilēs, lietojot 15 mg divas reizes dienā, svārstījās no 14 līdz 25 sek. un, lietojot 20 mg vienu reizi dienā (18 – 30 stundas pēc tabletes lietošanas), no 13 līdz 21 sek.. Pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju, kuri lietoja rivaroksabanu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei, PT 5/95 procentilēs (Neoplastin) 1 – 4 stundas pēc tabletes lietošanas (t.i., maksimālā efekta laikā), lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 14 līdz 40 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 10 līdz 50 sek.. Koncentrācijai kritoties (16 – 36 stundas pēc tabletes lietošanas) 5/95 procentilēs, pacientiem lietojot 20 mg vienu reizi dienā, svārstījās no 12 līdz 26 sek. un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot 15 mg vienu reizi dienā, no 12 līdz 26 sek.. Aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (aPTT-activated partial thromboplastin time) un HepTest ir rādītāji, kas ilglaicīgi atkarīgi no devas; tomēr nav ieteicams tos izmantot, lai novērtētu rivaroksabana farmakodinamisko iedarbību. Rivaroksabans arī ietekmē Xa anti-faktora aktivitāti; tomēr nav pieejami tā kalibrēšanas standarti. Rivaroksabana ārstēšanas laikā nav nepieciešama klīniskā koagulācijas rādītāju novērošana, tomēr klīnisku indikāciju gadījumā var noteikt hemostāzes stāvokli, veicot iepriekš aprakstītos testus.

Kliniskā efektivitāte un drošība

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju

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

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

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

Xarelto bija līdzvērtīgs varfarīnam pēc primārā saliktā mērķa kritērija insulta un ne-CNS sistēmiskas embolijas gadījumos. Protokolā noteiktai populācijai, kas saņēma terapiju, insults vai sistēmiskā embolija notika 188 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,71% gadā) un 241 pacientam, kas lietoja varfarīnu (2,16% gadā) (riska attiecība (HR) 0,79; TI 95%, 0,66 – 0,96; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam). Drošības populācijai, kas saņēma terapiju, primārie notikumi bija 189 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (1,70% gadā) un 243 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,15% gadā) (riska attiecība 0,79; TI 95%, 0,65 – 0,95; $p = 0,015$ pārākumam). Starp visiem randomizētajiem pacientiem, kurus analizēja balstoties uz intention-to-treat (ITT) analīzi, primārie notikumi bija 269 pacientiem, kas lietoja rivaroksabanu (2,12% gadā) un 306 pacientiem, kas lietoja varfarīnu (2,24% gadā) (riska attiecība 0,88; TI 95%, 0,74 – 1,03; $p < 0,001$ līdzvērtīgumam, $p = 0,117$ pārākumam). Rezultāti pēc sekundārajiem mērķa kritērijiem saskaņā ar hierarhiju ITT analizē atspoguļoti 3. tabulā.

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

Galvenā drošības iznākuma (masīvas un klīniski būtiskas ne-masīvas asiņošanas) sastopamība abās ārstēšanas grupās bija līdzīga (skatīt 4. tabulu).

3. tabula: efektivitātes rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

Ārstēšanas deva	ITT efektivitātes analīze pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju		
	Xarelto 20 mg vienu reizi dienā (15 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Varfarīns titrēts līdz mērķa INR 2,5 (terapeitiskais diapazons no 2,0 līdz 3,0) Notikumu biežums (uz 100 pacientu gadiem)	Riska attiecība (95% TI) p-vērtība, pārbaude uz pārākumu
Insults un ne-CNS sistēmiska embolija	269 (2,12%)	306 (2,42%)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Insults, ne-CNS sistēmiska embolija un vaskulāra nāve	572 (4,51%)	609 (4,81%)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Insults, ne-CNS sistēmiska embolija, vaskulāra nāve un miokarda infarkts	659 (5,24%)	709 (5,65%)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158



	ITT efektivitātes analīze pacientiem ar nevalvulāru atriālu fibrilāciju		
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

4. tabula:
drošības rezultāti III fāzes ROCKET AF pētījumā

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

a) drošības populācija, saņem ārstēšanu

* nomināli ticams

DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse

Xarelto klīnisko pētījumu programma tika veidota tā, lai demonstrētu Xarelto efektivitāti sākotnējas un ilgstošas akūtas DVT ārstēšanā un recidivējošas DVT un PE profilaksē.

Divos randomizētos, kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos (*Einstein DVT* un *Einstein Extension*) tika iekļauti vairāk nekā 4 600 pacienti. Kopējais kombinētās terapijas ilgums abos pētījumos bija līdz 21 mēnesim.

Einstein DVT pētījumā 3 449 pacientiem ar akūtu DVT tika pētīta DVT ārstēšana un recidivējošas DVT un PE profilakse (pacienti, kuriem novēroja simptomātisku PE, tika izslēgti no šī pētījuma). Ārstēšanas ilgums bija 3, 6 vai 12 mēneši atkarībā no pētnieka klīniskā slēdziena. Akūtas DVT sākotnējā, 3 nedēļu ārstēšanā lietoja 15 mg rivaroksabana divas reizes dienā. Pēc tam lietoja 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā. Salīdzinošās terapijas shēma sastāvēja no enoksaparīna, ko lietoja vismaz 5 dienas, un K vitamīna antagonista kombinācijas, ko lietoja, līdz PT/INR rādītāji sasniedza terapeitisko diapazonu ($\geq 2,0$). Ārstēšanu turpināja ar K vitamīna antagonista devu, ko pielāgoja, lai uzturētu PT/INR vērtības terapeitiskajā diapazonā no 2,0 līdz 3,0.

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

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

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

Primārā drošības iznākuma (masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana), kā arī sekundārā drošības iznākuma (masīva asiņošana) sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

Einstein Extension pētījumā (skatīt 6. tabulu) rivaroksabans bija pārāks par placebo attiecībā uz primāro un sekundāro efektivitātes iznākumu. Primāro drošības iznākumu (masīva asiņošana) nebūtiski skaitliski biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundāro drošības iznākumu (masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana) biežāk novēroja pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 20 mg rivaroksabana vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

Gan *Einstein DVT*, gan *Einstein Extension* pētījumos pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min) ārstēšanā saņēma to pašu devu, kā pacienti ar kreatinīna klīrensu, kas lielāks nekā 50 ml/min (t.i., 15 mg divas reizes dienā pirmās trīs nedēļas un 20 mg vienu reizi dienā, sākot no 22. dienas).



5. tabula:
efektivitātes un drošības rezultāti III fāzes pētījumā *Einstein DVT*

Pētījuma populācija	3 449 pacienti ar simptomātisku akūtu dziļo vēnu trombozi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Xarelto ^a 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 731	Enoksaparīns/VKA ^b 3, 6 vai 12 mēneši N = 1 718
Simptomātiska recidivējoša VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Simptomātiska recidivējoša PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Simptomātiska recidivējoša DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Simptomātiska PE un DVT	1 (0,1%)	0
Letāla PE/nāve, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Masīva vai klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Masīva asiņošana	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

b) Enoksaparīns vismaz 5 dienas, pēc tam VKA

* $p < 0,0001$ (lidzvērtīgums); riska attiecība: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (pārākums)

6. tabula:
efektivitātes un drošības rezultāti III fāzes *Einstein Extension* pētījumā

Pētījuma populācija	1 197 pacienti turpināja recidivējošas venozas trombembolijas ārstēšanu un profilaksi	
Ārstēšanas deva un ilgums	Xarelto ^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, kuras gadījumā nevar izslēgt PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Masīva asiņošana	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klīniski būtiska ne-masīva asiņošana	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroksabans 20 mg vienu reizi dienā

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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt trombembolijas notikumu terapijas pētījumu rezultātus Xarelto vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās. Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījuma rezultātus Xarelto visās pediatrikās populācijas apakšgrupās trombembolijas notikumu profilaksei. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt apakšpunktā 4.2.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

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

Rivaroksabana 10 mg tabletes perorālā absorbcija ir gandrīz pilnīga un perorālā biopieejamība ir augsta (80% – 100%) neatkarīgi no lietošanas tukšā dūšā/pēc ēdienreizes. 10 mg devas lietošana kopā ar pārtiku neietekmē rivaroksabana AUC vai C_{max} .

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

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

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

Izkliede

Cilvēkiem saistīšanās ar plazmas proteīniem ir augsta un veido apmēram 92% līdz 95%, un piesaistīšanās galvenokārt notiek seruma albumīnam. Izklijes tilpums ir vidēji liels, V_{ss} ir apmēram 50 litri.

Biotransformācija un eliminācija

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

Rivaroksabans metabolizējas no CYP3A4, CYP2J2 un CYP-neatkarīgos ceļos. Morfolinona daļas oksidatīva degradācija un amīda saišu hidrolīze ir svarīgākie biotransformācijas posmi.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, noteikts, ka rivaroksabans ir substrāts transportētājproteīniem P-gp (P-glikoproteīns) un Bcrp (krūts vēža rezistences proteīns). Neizmainīts rivaroksabans ir vissvarīgākā sastāvdaļa cilvēka plazmā bez svarīgu vai aktīvu cirkulējošu metabolītu klātbūtnes.

Tā kā rivaroksabana sistēmiskais klirens ir apmēram 10 l/h, to var pieskaitīt pie vielām ar zemu klirensu. Pēc 1 mg devas ievadīšanas intravenozi eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,5 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas absorbcijas ātrums ierobežo elimināciju. Rivaroksabana plazmas terminālais eliminācijas pusperiods ir 5 līdz 9 stundas jauniem cilvēkiem un terminālais eliminācijas pusperiods ir 11 līdz 13 stundas gados vecākiem cilvēkiem.

Īpašas populācijas

Dzimums

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



Gados vecāki pacienti

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

Dažāda ķermeņa svara kategorijas

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

Etniskās atšķirības

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

Aknu mazspēja

Pacientiem ar cirozi un viegli izteiktu aknu mazspēju (klasificēta kā *Child Pugh A*) tika novērotas niecīgas rivaroksabana farmakokinētikas izmaiņas (vidēji rivaroksabana AUC pieaugums par 1,2 reizēm), kas gandrīz neatšķirās no atbilstošās veselu cilvēku kontroles grupas. Pacientiem ar cirozi un mēreni izteiktu aknu mazspēju (klasificēta kā *Child Pugh B*) rivaroksabana vidējā AUC vērtība ievērojami pieauga par 2,3 reizēm, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Nesaistītā AUC palielinājās 2,6 reizes. Šiem pacientiem ir arī samazināta rivaroksabana eliminācija caur nierēm līdzīgi kā pacientiem ar mērenu nieru bojājumu.

Informācijas par pacientiem ar smagu aknu mazspēju nav.

Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga par 2,6 reizēm pacientiem ar vidēji smagu aknu mazspēju, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT pagarināšanās līdzīgi pieauga par 2,1 reizēm. Pacienti ar vidēji smagu aknu mazspēju bija jutīgāki pret rivaroksabanu, tā rezultātā PK/PD attiecība starp koncentrāciju un PT bija izteiktāka.

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

Nieru mazspēja

Tika novērota rivaroksabana ekspozīcijas pieauguma korelācija ar nieru funkcijas samazināšanos, noteiktu pēc kreatinīna klīrensa mērījumiem. Pacientiem ar vieglu (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min), mērenu (kreatinīna klīrenss 30 – 49 ml/min) un smagu (kreatinīna klīrenss 15 – 29 ml/min) nieru mazspēju, rivaroksabana koncentrācija plazmā (AUC) paaugstinājās atbilstoši par 1,4, 1,5 un 1,6 reizēm. Attiecīgais farmakodinamiskās iedarbības pieaugums bija vairāk izteikts. Cilvēkiem ar vieglu, mērenu un smagu nieru mazspēju kopējā Xa faktora aktivitātes inhibīcija pieauga atbilstoši par 1,5, 1,9 un 2,0 reizēm, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem; PT atbilstoši pieauga par 1,3, 2,2 un 2,4 reizēm. Nav pieejama informācija par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min. Pateicoties stiprai saistīšanās spējai ar plazmas proteīniem, nav domājams, ka rivaroksabans varētu izdalīties dialīzes ceļā.

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

Farmakokinētikas dati pacientiem

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

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (PK/PD) attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju plazmā un vairākiem PD galuzstādījumiem (Xa faktora inhibīcija, PT, aPTT, Heptest) ir izvērtēta, lietojot

dažādas devas (5 – 30 mg divas reizes dienā). Attiecība starp rivaroksabana koncentrāciju un Xa faktora aktivitāti ir vislabāk redzama, izmantojot E_{max} modeli. PT datus vislabāk raksturoja lineārās intercepcijas modelis. Slīpne būtiski atšķīrās atkarībā no PT reaģentiem. Izmantojot neoplastīna PT, bāzlinijas PT bija aptuveni 13 s un slīpne starp 3 līdz 4 s/(100 µg/l). PK/PD analīžu rezultāti II un III fāzē saskanēja ar rezultātiem veselīgiem subjektiem.

Pediatriskā populācija

Drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

5.3 Prekliniskie dati par drošību

Nekliniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atsevišķu devu toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts

Apvalks:

Makrogols 3350
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.



6.5 Iepakojuma veids un saturs

Xarelto 15 mg apvalkotās tabletes

PP/alumīnija folijas blisteri kastītēs ar 14, 28, 42 vai 98 apvalkotām tabletēm vai perforēti blisteri ar vienu devu kontūrlīdzdā kastītēs ar 10 x 1 vai 100 x 1 apvalkotu tableti.

Xarelto 20 mg apvalkotās tabletes

PP/alumīnija folijas blisteri kastītēs ar 14, 28 vai 98 apvalkotām tabletēm, vai perforēti blisteri ar vienu devu kontūrlīdzdā kastītēs ar 10 x 1 vai 100 x 1 apvalkotu tableti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Xarelto 15 mg apvalkotās tabletes

EU/1/08/472/011
EU/1/08/472/012
EU/1/08/472/013
EU/1/08/472/014
EU/1/08/472/015
EU/1/08/472/016

Xarelto 20 mg apvalkotās tabletes

EU/1/08/472/017
EU/1/08/472/018
EU/1/08/472/019
EU/1/08/472/020
EU/1/08/472/021

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2008. gada 30. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2011

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