I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2 KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg rivaroksabaani (*rivaroxabanum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 27,90 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3 RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Helekollast värvi, ümmargused, kaksikkumerad ligikaudu 6,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „IL4” ja teine külg on sile.

4 KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rivaroxaban Accord, koosmanustatuna ainult atsetüülsalitsüülhappega (ASA) või koos ASA pluss klopidogreel ja tiklopidiiniga, on näidustatud aterotrombootiliste juhtude ennetamiseks täiskasvanud patsientidel pärast ägedat koronaarsündroomi, millega kaasnes kardiospetsiifiliste biomarkerite tõus (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Rivaroxaban Accord, koosmanustatuna atsetüülsalitsüülhappega, on näidustatud aterotrombootiliste juhtude ennetamiseks südame isheemiatõvega või sümptomaatilise perifeersete arterite haigusega täiskasvanud patsientidel, kellel on kõrge risk isheemiajuhtude tekkeks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on 2,5 mg kaks korda ööpäevas.

- *Äge koronaarsündroom (ÄKS)*

Patsiendid, kes võtavad Rivaroxaban Accord’i annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, peavad lisaks võtma ööpäevas kas 75…100 mg ASA-t või 75…100 mg ASA-t koos kas 75 mg klopidogreeli või tiklopidiini standardse ööpäevase annusega.

Ravi tuleb hinnata igal patsiendil regulaarselt, arvestades võimalikku isheemia ja veritsuse tekkeriski. Otsus ravi pikendamise kohta pikemaks perioodiks kui 12 kuud tuleb teha iga patsiendi puhul individuaalselt, kuna kuni 24-kuulise ravi kogemus on piiratud (vt lõik 5.1).

Ravi rivaroksabaaniga tuleb pärast ÄKS-i stabiliseerimist (sh revaskularisatsiooni protseduurid) alustada niipea kui võimalik. Ravi tuleb alustada parenteraalse antikoagulantravi katkestamise järgselt, kuid mitte varem kui 24 tundi pärast hospitaliseerimist.

- *Südame isheemiatõbi/perifeersete arterite ateroskleroos (coronary atrery disease, CAD/ peripheral artery disease, PAD)*

Patsiendid, kes võtavad Rivaroxaban Accord'i annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, peavad lisaks võtma 75…100 mg ASA-t ööpäevas.

Patsientidel, kellele on sümptomaatilise PAD-i leevendamiseks tehtud alajäseme õnnestunud revaskulariseerimise protseduur (kirurgiline või endovaskulaarne, sh hübriidprotseduurid), ei tohi ravi alustada enne hemostaasi saavutamist (vt lõik 5.1).

Ravi kestus tuleb määrata igal patsiendil individuaalselt, regulaarsete hindamiste põhjal, arvestades nii trombootiliste sündmuste tekkeriski kui ka veritsemisohtu.

- *Äge koronaarsündroom (ÄKS), südame isheemiatõbi/perifeersete arterite ateroskleroos (CAD/PAD)*

Manustamine samaaegselt antiagregantraviga
Ägeda tromboosijuhuga patsientidel või patsientidel, kellele tehakse vaskulaarseid protseduure ja kes vajavad ravi kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga, peab kaaluma ravi jätkamist

Rivaroxaban Accord'i, annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis kaksikantiagregantraviga on uuritud järgmistel patsientidel:
- hiljutise ÄKS-iga patsientidel kombinatsioonis ASA ning klopidogreeli/tiklopidiiniga (vt lõik 4.1) ja
- pärast hiljutist alajäseme revaskulariseerimise protseduuri sümptomaatilise PAH-i leevendamiseks kombinatsioonis ASAga, ja kui on kohaldatav, klopidogreeli lühiajalise kasutamisega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Vahelejäänud annus
Kui tableti võtmine jääb vahele, peab patsient võtma tavalise annuse järgmisel planeeritud tabletivõtmise ajal. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust kahekordistada.

Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) rivaroksabaanile
Patsientidel, kes lähevad VKA-delt üle rivaroksabaanile, võivad rahvusvahelise standardsuhte (*International Normalised Ratio,* INR) väärtused suureneda ebatõeselt pärast rivaroksabaani võtmist. INR ei sobi rivaroksabaani antikoagulantse toime mõõtmiseks ning seetõttu ei tohi seda kasutada (vt lõik 4.5).

Üleminek rivaroksabaanilt K-vitamiini antagonistidele (VKA)
Üleminekul rivaroksabaanilt VKA-le võib esineda ebapiisav antikoagulatsioon. Üleminekul mistahes alternatiivsele antikoagulandile tuleb tagada pidev piisav antikoagulatsioon. Tuleb märkida, et rivaroksabaan võib soodustada INR-väärtuse suurenemist.
Patsientidele, kes lähevad rivaroksabaanilt üle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on ≥ 2,0.
Üleminekuperioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii rivaroksabaani kui ka VKA-d, ei tohi INRi määrata enne 24 tunni möödumist eelmise rivaroksabaani annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne rivaroksabaani järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Accord'i võtmine on lõpetatud, võib INRi usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt rivaroksabaanile
Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama rivaroksabaaniga 0…2 tundi enne parenteraalse ravimi (nt madalmolekulaarse hepariini) järgmist plaanilist manustamist või pidevalt manustatava parenteraalse ravimi (nt intravenoosne fraktsioneerimata hepariin) kasutamise lõpetamise ajal.

Üleminek rivaroksabaanilt parenteraalsetele antikoagulantidele
Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, mil tulnuks võtta rivaroksabaani järgmine annus.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus
Piiratud kliinilised andmed raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) patsientidel näitavad rivaroksabaani oluliselt suurenenud plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb nendel patsientidel Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega. Ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).
Kerge (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min) või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus
Rivaroxaban Accord on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Eakad
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).
Vanuse suurenedes veritsemisoht tõuseb (vt lõik 4.4).

Kehakaal
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Sugu
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed
Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Vastavad andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Rivaroxaban Accord'i alla 18-aastastel lastel kasutada.

Manustamisviis

Rivaroxaban Accord on suukaudseks manustamiseks.
Tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Tablettide purustamine
Patsientide jaoks, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, võib Rivaroxaban Accord'i tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega.
Purustatud tabletti võib manustada ka maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge verejooks.

Kahjustused või seisundid, mille puhul peetakse veritsusriski märkimisväärseks. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge veritsusriskiga pahaloomulise kasvaja esinemine; hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju-, lülisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariksid; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonkonna häired.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, dalteparin jne), hepariini derivaatide (fondapariinuks jne), suukaudsete antikoagulantidega (varfariin, dabigatraaneteksilaat, apiksabaan jne) välja arvatud antikoagulantravi vahetamise eritingimustes (vt lõik 4.2) või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annuses, mis on vajalik tagamaks tsentraalse veeni- või arterikateetri avatus (vt lõik 4.5).

Samaaegne ÄKS-i antitrombootiline ravi eelneva insuldi või mööduva isheemilise atakiga (*transient ischaemic attack,* TIA) patsientidel (vt lõik 4.4).

Samaaegne CAD-i/PAD-i ravi ASA-ga patsientidel, kellel on varem olnud hemorraagiline või lakunaarne ajuinfarkt või kellel on olnud eelnenud kuu jooksul mis tahes insult (vt lõik 4.4).

Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusrisk, sh tsirroosiga patsiendid, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 5.2).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

ÄKS-iga patsientidel on 2,5 mg kaks korda ööpäevas rivaroksabaani ohutust ja efektiivsust uuritud kombinatsioonis järgmiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega: ainult ASA või ASA kombinatsioonis klopidogreeli/tiklopidiiniga.
CAD-iga/PAD-iga patsientidel, kellel on kõrge isheemiliste sündmuste tekkerisk, on 2,5 mg kaks korda ööpäevas rivaroksabaani ohutust ja efektiivsust uuritud kombinatsioonis ASA-ga.
Patsientidel, kellele on sümptomaatilise PAD-i leevendamiseks tehtud hiljuti alajäseme revaskulariseerimise protseduur, on Rivaroxaban Accord'i 2,5 mg kaks korda ööpäevas manustatava annuse efektiivsust ja ohutust uuritud kombinatsioonis antiagregandi ASA monoteraapiaga või ASA kasutamisega samaaegselt klopidogreeli lühiajalise kasutamisega. Kaksikantiagregantravi klopidogreeliga, kui see on vajalik, peab olema lühiajaline, pikaajalist ravi kaksikagregantidega tuleb vältida (vt lõik 5.1).

Ravi kombinatsioonis teiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite, nt prasugreeli või tikagrelooriga ei ole uuritud ja see on mittesoovitatav.

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav tavapärane antikoagulatsioonravi kliiniline jälgimine.

<u>Verejooksu risk</u>

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Accord'i võtvaid patsiente jälgida hoolikalt veritsusnähtude esinemise suhtes. Suurenenud veritsusriskiga seisundite puhul tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Accord'i manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes esines pikaajalisel rivaroksabaaniga ravil kombinatsioonis ühe või kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga sagedamini limaskesta verejookse (nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kuseteede, sh ebatavalist vaginaalset või suurenenud menstruaalverejooksu) ja aneemiat. Seega, lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti asjakohasest laboratoorsest määramisest varjatud veritsuse kindlakstegemisel ja nähtava veritsuse kliinilise olulisuse määramisel.

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal suureneb veritsemisoht. Seetõttu tuleb suurema veritsusriskiga patsientidel kaaluda kasu/riski suhet aterotrombootiliste juhtude ennetamisel, kui rivaroksabaani kasutatakse kombinatsioonis kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga. Lisaks tuleb neid patsiente pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8).
Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

Kuigi rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni, saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega. See võib osutuda vajalikuks erandjuhtudel, kui rivaroksabaani plasmataseme väärtus on oluline info kliiniliste otsuste tegemisel, nt üleannustamise ja erakorralise operatsiooni puhul (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel võib rivaroksabaani plasmakontsentratsioon märkimisväärselt suureneda (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni.
Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15…29 ml/min, tuleb Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi ravimeid, mis suurendavad rivaroksabaani kontsentratsiooni vereplasmas, tuleb rivaroksabaani kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Accord'i ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega (näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir). Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid ning võivad seetõttu suurendada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral (keskmiselt 2,6 korda), mis võib suurendada veritsusriski (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt ravimeid, mis mõjutavad hemostaasi, nt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d), atsetüülsalitsüülhapet (ASA) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d) ja serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoreid (SNRI-d). Haavandilise seedetraktihaiguse riskiga patsientidel võib kaaluda asjakohast profülaktilist ravi (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Patsiente, keda ravitakse rivaroksabaani ja antiagregantidega, võib MSPVA-dega ravida ainult siis, kui kasu kaalub üles veritsusriski.

Muud veritsemisohtu suurendavad tegurid

Nagu ka teisi tromboosivastaseid ravimeid, ei soovitata rivaroksabaani kasutada suurenenud veritsusohuga patsientidel, nt:
- kaasasündinud või omandatud veritsushaiguste korral;
- ravile allumata raske arteriaalse hüpertensiooni korral;
- ilma ägeda haavandita seedetraktihaiguse korral (nt põletikuline soolehaigus, ösofagiit, gastriit ja gastroösofageaalne reflukshaigus), mis võib põhjustada veritsustüsistusi;
- vaskulaarse retinopaatia korral;
- bronhektaasia või eelneva kopsuverejooksu korral.

Rivaroxaban Accord'i tuleb kasutada ettevaatusega ÄKS-iga ja CAD-iga/PAD-iga patsientidel:
- vanuses ≥ 75 aastat, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga. Ravi kasu/riski suhet tuleb igal patsiendil regulaarselt hinnata;
- kellel on väiksem kehakaal (< 60 kg), koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga;
- CADiga patsientidel, kellel on raske sümptomaatiline südamepuudulikkus. Uuringute andmetel võib ravi rivaroksabaaniga tuua nendel patsientidel vähem kasu (vt lõik 5.1).

Vähkkasvajaga patsiendid

Pahaloomulise haigusega patsientidel võib olla kõrgem risk veritsuse ja tromboosi tekkeks. Sõltuvalt kasvaja paiknemisest, patsiendi antineoplastilisest ravist ja haiguse staadiumist, tuleb aktiivse vähkkasvajaga patsientidel kaaluda tromboosivastase ravi individuaalset kasulikkust võrdluses veritsusriskiga. Seedetrakti või urogenitaaltrakti kasvajaid on rivaroksabaaniga ravi ajal seostatud suurenenud veritsusriskiga.
Rivaroksabaan on vastunäidustatud kõrge veritsusriskiga pahaloomulise kasvajaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Klapiproteesidega patsiendid

Rivaroksabaani ei tohi kasutada tromboosi profülaktikaks patsientidel, kellel on hiljuti paigaldatud aordiklapp kateetrikaudse asendamise protseduuriga (TAVR). Rivaroksabaani ohutust ja efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et rivaroksabaan tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Accord'iga soovitatav.

Eelneva insuldi ja/või transitoorse isheemilise atakiga (TIA) patsiendid

ÄKS-iga patsiendid
Rivaroksabaan 2,5 mg on vastunäidustatud ÄKS-i raviks eelneva insuldi või mööduva isheemilise atakiga patsientidel (vt lõik 4.3). Uuritud on üksikuid patsiente eelneva insuldi või mööduva isheemilise atakiga, kuid olemasolevad piiratud andmed efektiivsuse kohta näitavad, et need patsiendid ei saa ravist kasu.

CAD-iga/PAD-iga patsiendid
CAD-iga/PAD-iga patsiente, kellel on varem olnud hemorraagiline või lakunaarne ajuinfarkt või eelnenud kuu jooksul isheemiline mittelakunaarne ajuinfarkt, ei ole uuritud (vt lõik 4.3).
Patsiente, kellele on sümptomaatilise PAD-i (koos varasema insuldi või mööduva isheemilise atakiga) leevendamiseks tehtud hiljuti alajäseme revaskulariseerimise protseduur, ei uuritud. Nendel kaksikagregantravi saavatel patsientidel tuleb vältida ravi rivaroksabaani 2,5 mg annusega.

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), sealhulgas rivaroksabaani, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja diagnoositud antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kellel kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud tromboosi kordumise juhtude suurema esinemissagedusega, võrreldes K-vitamiini antagonistide raviga.

Spinaal-/epiduraalanesteesia või punktsioon

Neuraksiaalse anesteesia (spinaal-/epiduraalanesteesia) või spinaal-/epiduraalpunktsiooni kasutamisel on trombembooliliste tüsistuste vältimiseks tromboosivastaseid ravimeid saavatel patsientidel epiduraal- või spinaalhematoomi tekkimise oht, mis võib põhjustada pikaajalise või püsiva paralüüsi. Nende juhtude riski võib suurendada püsiepiduraalkateetri kasutamine operatsioonijärgsel perioodil või hemostaasi mõjutavate ravimite samaaegne kasutamine. Risk võib suureneda ka traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral. Patsiente tuleb sageli kontrollida neuroloogiliste häirete märkide ja sümptomite suhtes (nt tundetus või nõrkus jalgades, soolestiku või põie düsfunktsioon). Neuroloogilise häire märkamisel tuleb kiiresti panna diagnoos ja alustada ravi. Enne neuraksiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosiprofülaktikaks antikoagulante saama. Puudub kliiniline kogemus rivaroksabaani 2,5 mg ja antiagregantide kohta kasutamisest nendes olukordades. Ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovituste alusel tuleb katkestada trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite kasutamine.

Vähendamaks rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku veritsusriski, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleb läbi viia ajal, millal rivaroksabaani antikoagulantne toime on eeldatavalt madal (vt lõik 5.2). Siiski ei saa öelda täpset aega, millal on iga patsiendi puhul saavutatud piisavalt madal antikoagulantne toime.

Annustamissoovitused enne ja pärast invasiivseid protseduure ning kirurgilist sekkumist

Invasiivse protseduuri või kirurgilise sekkumise vajadusel tuleb Rivaroxaban Accord 2,5 mg võtmine võimalusel peatada vähemalt 12 tundi enne sekkumist, arsti kliinilise hinnangu alusel. Kui patsienti ootab ees plaaniline operatsioon ja trombotsüütide agregatsiooni takistavat toimet ei soovita, tuleb trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite manustamine katkestada vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhistele.
Kui protseduuri ei ole võimalik edasi lükata, tuleb suurenenud veritsemisohtu hinnata võrdluses sekkumisvajaduse pakilisusega.
Rivaroxaban Accord'i võtmist tuleb pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist sekkumist jätkata niipea kui võimalik, eeldusel, et kliiniline seisund seda võimaldab ja raviarsti hinnangul on saavutatud piisav hemostaas (vt lõik 5.2).

Eakad

Vanuse tõustes võib verejooksu risk suureneda (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh Stevens-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja DRESS-sündroomist, mis tekkisid rivaroksabaani kasutamisel (vt lõik 4.8). Oht nende reaktsioonide tekkeks on suurim ravi alguses, enamikul juhtudel ilmnesid reaktsioonid esimestel ravinädalatel. Tõsise nahalööbe (nt edasi leviv, intensiivne ja/või villiline lööve) esmasel ilmnemisel või limaskestade kahjustusega seotud teiste ülitundlikkusnähtude tekkimisel tuleb rivaroksabaaniga ravi lõpetada.

Teave abiainete kohta

Rivaroxaban Accord sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.
See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Rivaroksabaani manustamine koos ketokonasooliga (400 mg üks kord ööpäevas) või ritonaviiriga (600 mg kaks korda ööpäevas) tõi kaasa rivaroksabaani AUC 2,6-kordse/2,5-kordse suurenemise ja rivaroksabaani keskmise C_{max}-i 1,7-kordse/1,6-kordse suurenemise koos farmakodünaamiliste toimete märkimisväärse tugevnemisega, mis võib suurendada veritsusriski. Seetõttu ei ole soovitatav rivaroksabaani kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool või HIV proteaasi inhibiitoritega. Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

Toimeained, mis inhibeerivad tugevalt vaid üht rivaroksabaani eliminatsiooniteedest, kas CYP3A4 või P-gp-d, suurendavad rivaroksabaani kontsentratsiooni vereplasmas eeldatavasti vähem. Näiteks klaritromütsiin (500 mg kaks korda ööpäevas), mida peetakse tugevaks CYP3A4 inhibiitoriks ja

mõõdukaks P-gp inhibiitoriks, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC 1,5-kordset ja $CRRR_{max}$RRR-i 1,4-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed klaritromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel. (Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid: vt lõik 4.4).

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja C_{max}-i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel.
Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja C_{max}–i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja C_{max}–i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

Flukonasool (400 mg üks kord ööpäevas), mida peetakse mõõdukaks CYP3A4 inhibiitoriks, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC 1,4-kordset ja keskmise C_{max}-i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed flukonasooliga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel. (Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.4).

Kuna olemasolevad kliinilised andmed dronedarooni kohta on piiratud, tuleb selle koosmanustamist rivaroksabaaniga vältida.

Antikoagulandid

Pärast enoksapariini (40 mg üksikannus) manustamist koos rivaroksabaaniga (10 mg üksikannus) täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa toimele ilma ühegi lisatoimeta hüübimisanalüüsidele (PT, aPTT). Enoksapariin ei mõjutanud rivaroksabaani farmakokineetikat.
Suurenenud veritsusohu tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente ravitakse samaaegselt mõnede teiste antikoagulantidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Rivaroksabaani (15 mg) ja 500 mg naprokseeni samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist veritsemisaja pikenemist ei täheldatud. Siiski võib olla inimesi, kellel farmakodünaamiline vastus väljendub tugevamalt.
Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud.
Klopidogreel (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg säilitusannus) ei näidanud farmakokineetilist koostoimet rivaroksabaaniga (15 mg), kuid teatud patsientide alarühmas täheldati veritsusaja märkimisväärset pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori tasemetega.
Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid tavaliselt suurendavad veritsusriski (vt lõik 4.4).

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) / serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)

Sarnaselt teistele antikoagulantidele, võib rivaroksabaani samaaegsel kasutamisel koos SSRI-de või SNRI-dega suureneda veritsusrisk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele.
Rivaroksabaani kliinilises programmis täheldati samaaegse kasutamise korral kõigis ravirühmades arvuliselt rohkem suuri või väiksemaid kliiniliselt olulisi veritsusi.

Varfariin

Patsientide üleminekul K-vitamiini antagonistilt varfariinilt (INR 2,0…3,0) rivaroksabaanile (20 mg) või rivaroksabaanilt (20 mg) varfariinile (INR 2,0…3,0) pikenes protrombiini aeg/INR (Neoplastin) enam kui aditiivselt (individuaalselt võidakse täheldada INR-väärtuseid kuni 12), samas kui toimed aPTT-le, Xa-faktori aktiivsuse ja endogeense trombiini potentsiaali inhibeerimisele olid aditiivsed. Kui üleminekuperioodil tahetakse analüüsida rivaroksabaani farmakodünaamilisi toimeid, saab kasutada anti-faktori Xa aktiivsust, PiCT-i ja Heptesti, sest varfariin ei mõjuta neid analüüse. Neljandal päeval pärast varfariini viimase annuse manustamist peegeldasid kõik analüüsid (sh PT, aPTT, Xa-faktori aktiivsuse ja ETP inhibeerimine) ainult rivaroksabaani toimet.
Kui soovitakse analüüsida varfariini farmakodünaamilisi toimeid üleminekuperioodil, saab kasutada INR-i mõõtmist rivaroksabaani C_{trough} ajal (24 tundi pärast rivaroksabaani võtmist), sest rivaroksabaan mõjutab seda testi sellel ajal minimaalselt.
Farmakokineetilist koostoimet varfariini ja rivaroksabaani vahel ei täheldatud.

CYP3A4 indutseerijad

Rivaroksabaani manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ligikaudu 50%-list vähenemist paralleelselt farmakodünaamiliste toimete vähenemisega. Rivaroksabaani samaaegne kasutamine teiste tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna (*Hypericum perforatum*)) võib samuti põhjustada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seetõttu tuleb tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist vältida, v.a juhul, kui patsienti jälgitakse tähelepanelikult tromboosinähtude ja –sümptomite suhtes.

Teised samaaegsed ravid

Rivaroksabaani koosmanustamisel midasolaamiga (CYP3A4 substraat), digoksiiniga (P-gp substraat), atorvastatiiniga (CYP3A4 ja P-gp substraat) või omeprasooliga (prootonpumba inhibiitor) kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud. Rivaroksabaan ei inhibeeri ega indutseeri ühtegi peamist CYP-isovormi, nt CYP3A4.
Kliiniliselt olulist koostoimet toiduga ei ole täheldatud (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed näitajad

Hüübimisnäitajad (nt PT, aPTT, HepTest) muutuvad vastavalt rivaroksabaani eeldatavale toimele (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna rivaroksabaani kasutamisega kaasneb potentsiaalselt kahjulik toime reproduktiivsusele ja veritsemisoht ning on tõestatud, et rivaroksabaan läbib platsentaarbarjääri, on ravimi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

Imetamine

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on rivaroksabaan vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/vältida ravi.

Fertiilsus

Rivaroksabaani toime hindamiseks inimese fertiilsusele ei ole konkreetseid uuringuid läbi viidud. Isaste ja emaste rottide fertiilsuse uuringutes toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rivaroksabaan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud sünkoopi (esinemissagedus: aeg-ajalt) ja pearinglust (esinemissagedus: sage) (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkimisel ei tohi patsient autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rivaroksabaani ohutust on hinnatud täiskasvanutel kolmeteistkümnes keskses III faasi uuringus (vt tabel 1).

Kokku said rivaroksabaani 69 608 täiskasvanud patsienti üheksateistkümnes III faasi uuringus ja 488 last kahes II faasi ja kahes III faasi uuringus.

Tabel 1. Uuritud patsientide arv, ööpäevane koguannus ja maksimaalne ravi kestus III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel

Näidustus	Patsientide arv*	Ööpäevane koguannus	Maksimaalne ravi kestus
Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehti plaaniline puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsioon	6097	10 mg	39 päeva
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	3997	10 mg	39 päeva
Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning nende kordumise ennetamine	6790	1…21. päev: 30 mg 22. päev ja edaspidi: 20 mg Pärast vähemalt 6 kuud: 10 mg või 20 mg	21 kuud
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	329	Kehakaalu järgi kohandatud annus, millega saavutatakse sarnane ekspositsioon, kui täiskasvanutel, keda ravitakse SVT näidustusel rivaroksabaani annusega 20 mg üks kord ööpäevas	12 kuud
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	7750	20 mg	41 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ÄKS-i järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-iga/PAD-iga patsientidel	18 244	5 mg koosmanustatuna ASA-ga või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna ASA-ga	42 kuud

*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani
** Uuringust VOYAGER PAD

Rivaroksabaani saavatel patsientidel oli kõige sagedamini teada antud kõrvaltoime veritsemine (tabel 2) (vt ka lõik 4.4 ja allpool "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"). Kõige sagedamini teatatud veritsused olid ninaverejooks (4,5%) ja seedetrakti hemorraagia (3,8%).

Tabel 2. Verejooksu* ja aneemia esinemissagedused rivaroksabaani saanud patsientidel kõigis lõpetatud III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel

Näidustus	Mis tahes verejooks	Aneemia
VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende kordumise ennetamine	23% patsientidest	1,6% patsientidest
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	39,5% patsientidest	4,6% patsientidest
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ÄKS-i järgselt	22 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	1,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-iga/PAD-iga patsientidel	6,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	0,15 juhtu 100 patsiendiaasta** kohta
	8,38 juhtu 100 patsiendiaasta kohta#	0,74 juhtu 100 patsiendiaasta kohta***,#

* Verejooksude kohta koguti andmed, nendest teatati ja neid hinnati kõigis rivaroksabaani uuringutes.
** Uuringus COMPASS on aneemia esinemissagedus väike, kuna kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.
*** Kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.
# Uuringust VOYAGER PAD

<u>Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina</u>

Allolevas tabelis 3 on kokkuvõte rivaroksabaani kasutamisel esinenud kõrvaltoimete esinemissagedusest täiskasvanutel ja lastel organsüsteemi klasside (MedDRA) ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:
väga sage (≥ 1/10)
sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)
aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
väga harv (< 1/10 000)
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 3. Kõik kõrvaltoimed, millest teatati täiskasvanud patsientidel III faasi uuringutes või turuletulekujärgse kasutamise käigus* ja lastel kahes II faasi ja kahes III faasi uuringus

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu suurenemine)[A], trombotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, sünkoop			
Silma kahjustused				
Silma hemorraagia (k.a konjunktiivi hemorraagia)				
Südame häired				
	Tahhükardia			
Vaskulaarsed häired				
Hüpotensioon, hematoom				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
Seedetrakti häired				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus[A], kõhulahtisus, oksendamine[A]	Suukuivus			
Maksa ja sapiteede häired				
Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini taseme suurenemine, vere leelisfosfataasi taseme suurenemine[A],	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini taseme suurenemine (koos samaaegse ALAT-i suurenemisega		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
	GGT sisalduse suurenemine[A]	või ilma selleta), kolestaas, hepatiit (sh hepatotsellulaarne kahjustus)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Sügelus (k.a aeg-ajalt generaliseerunud sügelus), lööve, ekhümoos, kutaanne ja subkutaanne hemorraagia	Urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, DRESS-sündroom	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
Jäsemevalu[A]	Hemartroos	Lihashemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhu-sündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia[B]), neerukahjustus (k.a kreatiniini sisalduse suurenemine veres, uurea sisalduse suurenemine veres)				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudulikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni. Antikoagulantidega seotud nefropaatia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Palavik[A], perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja asteenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem[A]		
Uuringud				
	LDH sisalduse suurenemine[A], lipaasi sisalduse suurenemine[A], amülaasi sisalduse suurenemine[A]			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
Protseduurijärgne hemorraagia (k.a postoperatiivne aneemia ja haava		Vaskulaarne pseudoaneurüsm[C]		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
hemorraagia), kontusioon, haavast väljuv sekreet[A]				

A: täheldatud VTE profülaktikas täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks.
B: täheldatud väga sageli SVT ja KATE ravis ning kordumise profülaktikas naistel vanuses < 55 aastat.
C: täheldatud aeg-ajalt aterotrombootiliste haigusseisundite ennetamisel ÄKS-i järgselt (pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni).
* Valitud III faasi uuringutes rakendati eelmääratud valikulist kõrvaltoimete kohta andmete kogumise meetodit. Nende uuringute andmete analüüsimisel ei täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist ega tuvastatud ühtegi uut kõrvaltoimet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Farmakoloogilise toimemehhanismi tõttu võib rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millisest koest või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määrast või ulatusest (vt lõik 4.9 „Verejooksu kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskesta verejookse (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kuseteede, sh ebatavalist vaginaalset või suurenenud menstruaalverejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA–raviga. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib varjatud verejooksu kindlakstegemisel ja nähtava verejooksu kliinilise olulisuse määramisel olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsel määramisel, kui see on asjakohane. Veritsemisoht võib olla suurem teatavates patsiendirühmades, nt ravimata raske arteriaalse hüpertensiooniga ja/või samaaegselt hemostaasi mõjutavat ravi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4 "Verejooksu risk"). Menstruaalverejooks võib olla tugevam ja/või pikemaajalisem. Hemorraagilised tüsistused võivad avalduda nõrkuse, kahvatuse, pearingluse, peavalu või seletamatu paistetusena, düspnoena ja teadmata põhjusega šokina. Mõnedel juhtudel on aneemia tagajärjel täheldatud südameisheemia sümptomeid, nagu valu rindkeres või stenokardiat. Rivaroksabaani kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüpoperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus või antikoagulantidega seotud nefropaatia. Seetõttu tuleb kõikide antikoagulante saavate patsientide seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Harvadel juhtudel on teatatud kuni 1960 mg üleannustamisest. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida veritsustüsistuste või muude kõrvaltoimete tekke suhtes (vt lõik „Veritsuse kontrollimine”). Piiratud imendumise tõttu eeldatakse raviannusest suuremate rivaroksabaani annuste juures (50 mg ja enam) nn toime lage ilma plasma keskmise ekspositsiooni edasise suurenemiseta. Saadaval on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik spetsiaalne aine alfaandeksaneet (vt alfaandeksaneedi ravimi omaduste kokkuvõtet).
Rivaroksabaani üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda aktiivsöe kasutamist.

Veritsuse kontrollimine

Kui rivaroksabaani saaval patsiendil tekib veritsustüsistus, tuleb rivaroksabaani järgmise annuse võtmine edasi lükata või ravi katkestada, nagu sobivam on. Rivaroksabaani poolväärtusaeg on ligikaudu 5…13 tundi (vt lõik 5.2). Verejooksu kontrolli alla saamine tuleb korraldada individuaalselt vastavalt hemorraagia raskusastmele ja asukohale. Vajadusel võib kasutada asjakohast sümptomaatilist ravi, nt mehaanilist kompressiooni (nt tugeva epistaksise korral), kirurgilist hemostaasi koos verejooksu kontrollimise protseduuridega, vedelikuasendust ja hemodünaamilist toetusravi, veretoodete (erütrotsüütide preparaadid või värskelt külmutatud plasma, sõltuvalt kaasnevast aneemiast või koagulopaatiast) või trombotsüütide ülekannet.
Kui ülalnimetatud meetmed ei aita verejooksu kontrolli alla saada, tuleb kaaluda kas Xa faktori inhibiitori toimet neutraliseeriva aine (alfaandeksaneet) manustamist, mis on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik või spetsiifilise prokoagulantse aine, nt protrombiinikompleksi kontsentraadi (PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentraadi (APCC) või rekombinantse VIIa faktori (r-FVIIa) manustamist. Nende ravimpreparaatide kasutamise kliiniline kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on käesoleval hetkel siiski väga piiratud. Soovitus põhineb ka piiratud mittekliinilistel andmetel. Tuleb kaaluda rekombinantse VIIa faktori annuse muutmist ja tiitrimist olenevalt verejooksu paranemisest. Suurte verejooksude puhul tuleb võimalusel (spetsialisti olemasolu korral) kaaluda konsulteerimist koagulatsioonialase eksperdiga (vt lõik 5.1).

Protamiinsulfaat ja K-vitamiin ei mõjuta eeldatavasti rivaroksabaani antikoagulantset toimet. Traneksaamhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokapronhappe ja aprotiniini rivaroksabaaniga samaaegse kasutamise kohta. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest rivaroksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsitav, kuna seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, otsesed Xa faktori inhibiitorid, ATC-kood: B01AF01.

Toimemehhanism

Rivaroksabaan on väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor suukaudse biosaadavusega. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välimised teed, inhibeerides nii trombiini moodustumist kui ka trombide tekkimist. Rivaroksabaan ei inhibeeri trombiini (aktiveeritud faktor II) ega avalda tõestatud toimet trombotsüütidele.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (PT) sõltuvalt annusest ja on tihedalt seotud kontsentratsiooni tasemetega plasmas (r-väärtus on 0,98), kui analüüsimisel kasutatakse Neoplastini. Muud reaktiivid annaksid teised tulemused. PT lugem tuleb võtta sekundites, sest INR on kalibreeritud ja valideeritud ainult kumariinide jaoks ning seda ei saa kasutada ühegi teise antikoagulandi jaoks.
Kliinilise farmakoloogia uuringus rivaroksabaani antikoagulantse toime elimineerimise kohta hinnati tervetel täiskasvanutel (n = 22) kahte tüüpi protrombiinikompleksi kontsentraadi (PCC) (3-faktoriline PCC: II, IX, X faktor ja 4-faktoriline PCC: II, VII, IX, X faktor) üksikannuse (50 RÜ/kg) manustamisel esinevaid toimeid. 3-faktoriline PCC vähendas keskmisi Neoplastin PT väärtusi 30 minuti jooksul ligikaudu 1,0 sekundi võrra; 4-faktorilise PCC puhul täheldati vähenemist ligikaudu

3,5 sekundi võrra. Samas oli 3-faktorilisel PCC-l suurem ja kiirem üldine toime endogeense trombiini taastekkele, kui 4-faktorilise PCC puhul (vt lõik 4.9).
Aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT) ja HepTest pikenevad samuti annusest sõltuvalt. Siiski ei soovitata neid kasutada rivaroksabaani farmakodünaamilise toime hindamiseks. Rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt vere hüübimisnäitajaid, kuid kliinilise näidustuse korral saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega (vt lõik 5.2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ÄKS
Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti (MI) või insuldi ennetamisel hiljutise ÄKS-iga (ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt [STEMI], ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkt [NSTEMI] või ebastabiilne stenokardia) uuritavatel. Olulises topeltpimedas uuringus ATLAS ACS 2 TIMI 51 randomiseeriti 15 526 patsienti suhtes 1:1:1 ühte kolmest ravirühmast: rivaroksabaan 2,5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas, 5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas või platseebo kaks korda ööpäevas manustatuna koos ainult ASA-ga või koos ASA ja tienopüridiini derivaadiga (klopidogreel või tiklopidiin). ÄKS-iga alla 55-aastastel patsientidel pidi olema kas *diabetes mellitus* või eelnev müokardiinfarkt. Ravi keskmine kestus oli 13 kuud ja ravi üldine kestus oli peaaegu 3 aastat. 93,2% patsientidest said samaaegselt ravi ASA ja tienopüridiini derivaadiga; 6,8% ainult ASA-ga. Kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga ravitavate patsientide hulgast said 98,8% klopidogreeli, 0,9% tiklopidiini ja 0,3% prasugreeli. Patsiendid said rivaroksabaani esimese annuse vahemikus 24 tundi kuni 7 päeva pärast hospitaliseerimist (keskmiselt 4,7 päeval), kuid niipea kui võimalik pärast ÄKS-i stabiliseerimist (sh revaskulariseerimise protseduurid) ja ajal, mil ravi parenteraalsete antikoagulantidega tavaliselt katkestatakse.

Nii 2,5 mg rivaroksabaani manustamine kaks korda ööpäevas, kui ka 5 mg rivaroksabaani manustamine kaks korda ööpäevas trombotsüütide agregatsiooni pärssiva standardravi taustal olid efektiivsed kardiovaskulaarsete haigusjuhtude esinemissageduse edasises vähendamises. Annustades 2,5 mg kaks korda ööpäevas vähenes suremus ja on tõendatud, et väiksema annuse korral vähenes ka veritsemisoht. Seetõttu soovitatakse manustada 2,5 mg rivaroksabaani kombinatsioonis kas ainult atsetüülsalitsüülhappega (ASA) või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga aterotrombootiliste sündmuste ennetamiseks täiskasvanud patsientidel kardiospetsiifiliste biomarkerite kõrgenemisega kulgenud ÄKS-i järgselt.

Platseeboga võrrelduna vähendas rivaroksabaan märkimisväärselt kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või insuldi esmast liittulemusnäitajat. Kasu ilmnes varakult ning oli tingitud kardiovaskulaarse surma ja müokardiinfarkti vähenemisest; ravitoime oli püsiv ja kestis kogu raviperioodi vältel (vt tabel 4 ja joonis 1). Märkimisväärselt vähenes ka esimene sekundaarne tulemusnäitaja (suremus kõigil põhjustel, müokardiinfarkt või insult). Täiendav retrospektiivne analüüs näitas stendi tromboosi esinemissageduse nominaalselt märkimisväärset vähenemist võrreldes platseeboga (vt tabel 4). Peamise ohutusalase tulemusnäitaja esinemissagedus (koronaararteri šunteerimisega mitte seotud suured verejooksud TIMI (trombolüüs müokardiinfarkti korral) kriteeriumide alusel) oli rivaroksabaaniga ravi saavatel patsientidel kõrgem kui platseebot saavatel patsientidel (vt tabel 6). Siiski olid esinemissagedused rivaroksabaani ja platseebo vahel võrreldavad surmaga lõppevate veritsuste, intravenoossete inotroopsete ravimitega ravi nõudva hüpotensiooni ja verejooksuga seotud kirurgiliste sekkumiste osas.

Tabelis 5 on esitatud efektiivsusalased tulemusnäitajad patsientidel, kellele tehti perkutaanne koronaarinterventsioon (*percutaneous coronary intervention,* PCI). Ohutusalased tulemusnäitajad selles patsientide alarühmas olid samaväärsed üldiste ohutusalaste tulemusnäitajatega.

80% uuringu populatsioonist moodustasid kõrgenenud biomarkeritega (troponiin või CK-MB) ja ilma eelneva insuldi/TIA-ta patsiendid. Tulemusnäitajad selles patsientide rühmas olid samuti samaväärsed üldiste efektiivsuse- ja ohutusalaste tulemusnäitajatega.

Tabel 4. III faasi uuringu ATLAS ACS2 TIMI 51 efektiivsusalased tulemusnäitajad

Uuringu populatsioon	**Hiljutise ägeda koronaarsündroomiga patsiendid** PPP [a)]	
Raviannus	**Rivaroksabaan 2,5 mg kaks korda ööpäevas, N = 5114** **n (%)** **Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)** **p-väärtus** [b)]	**Platseebo** **N = 5113** **n (%)**
Kardiovaskulaarne surm, MI või insult	313 (6,1%) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Suremus kõigil põhjustel, MI või insult	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Kardiovaskulaarne surm	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Suremus kõigil põhjustel	103 (2,0%) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
Müokardiinfarkt	205 (4,0%) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Insult	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Stendi tromboos	61 (1,2%) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

a) muudetud ravikavatsuslik analüüsirühm (stendi tromboosi kogu ravikavatsuslik analüüsirühm)

b) *vs* platseebo; hüpoteesanalüüsi p-väärtus

* statistiliselt parem

** nominaalselt oluline

Tabel 5. III faasi uuringu ATLAS ACS 2 TIMI 51 efektiivsusalased tulemusnäitajad patsientidel, kellele tehti PCI

Uuringu populatsioon	**Hiljutise ägeda koronaarsündroomiga patsiendid, kellele tehti PCI** [a)]	
Raviannus	**Rivaroksabaan 2,5 mg kaks korda ööpäevas N = 3114** **n (%)** **HR (95% CI) p-väärtus** [b)]	**Platseebo** **N = 3096** **n (%)**
Kardiovaskulaarne surm, MI või insult	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0.572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulaarne surm	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Suremus kõigil põhjustel	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Müokardiinfarkt	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Insult	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stendi tromboos	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) muudetud ravikavatsuslik analüüsirühm (stendi tromboosi kogu ravikavatsuslik analüüsirühm)

b) *vs* platseebo; hüpoteesanalüüsi p-väärtus

** nominaalselt oluline

Tabel 6. III faasi uuringu ATLAS ACS 2 TIMI 51 ohutusalased tulemusnäitajad

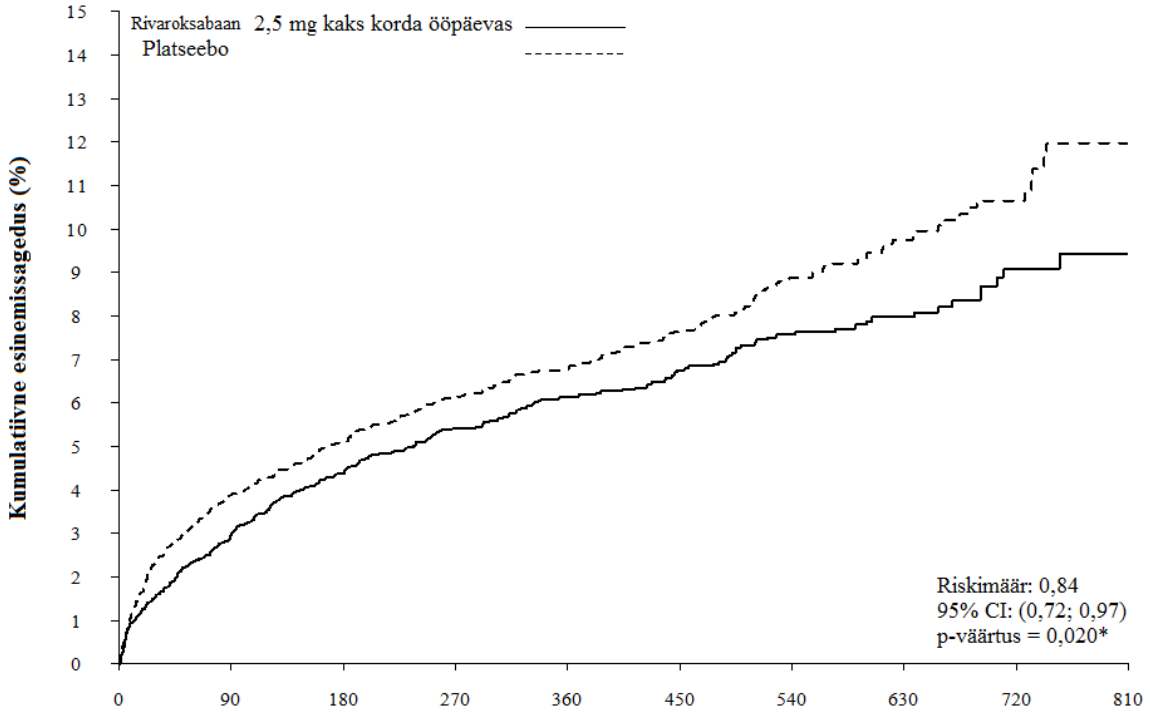
Uuringu populatsioon	**Hiljutise ägeda koronaarsündroomiga patsiendid** [a)]	
Raviannus	**Rivaroksabaan 2,5 mg kaks korda ööpäevas N = 5115** **n (%)** **HR (95% CI) p-väärtus** [b)]	**Platseebo** **N = 5125** **n (%)**
Koronaararteri šunteerimisega mitte seotud suur verejooks TIMI alusel	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Surmaga lõppenud verejooks	6 (0,1%) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Sümptomaatiline intrakraniaalne hemorraagia	14 (0,3%) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Intravenoossete inotroopsete ainetega ravi nõudev hüpotensioon	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Verejooksuga seotud kirurgiline sekkumine	7 (0,1%)	9 (0,2%)
4 või enama ühiku vere ülekanne 48 tunni vältel	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) ravi saav ohutusrühm

b) *vs* platseebo; hüpoteesanalüüsi p-väärtus

* statistiliselt oluline

Joonis 1. Aeg esmase efektiivsusalase tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt või insult) esimese ilmnemiseni



Riskirühma kuuluvate patsientide arv										
Rivaroksabaan	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Platseebo	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

CAD/PAD

III faasi uuring COMPASS (27 395 patsienti, neist 78,0% mehed ja 22,0% naised) näitas rivaroksabaani efektiivsust ja ohutust kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti ja insuldi ennetamisel (liittulemusnäitaja) CAD-iga patsientidel või sümptomaatilise PAD-iga patsientidel, kellel on kõrge isheemiliste sündmuste tekkerisk. Patsientide jälgimise mediaanaeg oli 23 kuud, maksimaalne jälgimise kestus oli 3,9 aastat.

Ilma pideva prootonpumba inhibiitori ravi vajaduseta patsiendid randomiseeriti pantoprasooli- või platseeborühma. Seejärel randomiseeriti kõik patsiendid suhtes 1:1:1 saama kas rivaroksabaani annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas/ASA-t 100 mg üks kord ööpäevas, rivaroksabaani annuses 5 mg kaks korda ööpäevas või ainult ASA-t 100 mg üks kord ööpäevas ja vastavaid platseebosid.

CAD-iga patsientidel oli CAD mitmes veresoones ja/või anamneesis varasem müokardiinfarkt. Alla 65-aastastel patsientidel oli uuringusse kaasamise kriteeriumina nõutav ateroskleroos, mis hõlmas vähemalt kahte veresoonkonna osa, või vähemalt kahe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguri olemasolu.

PAD-iga patsientide anamneesis oli eelnev sekkumine, nt šunteerimine või perkutaanne transluminaalne angioplastika või jäseme või labajala amputatsioon arterite haiguse tõttu või neil esines vahelduv lonkamine ning hüppeliigesel/käsivarrel mõõdetud vererõhu suhe oli < 0,90 ja/või oluline perifeersete arterite stenoos või varasem unearteri revaskularisatsioon või asümptomaatiline unearteri stenoos ≥ 50%.

Väljajätukriteeriumite hulka kuulusid ravivajadus kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga või mõne muu (mitte-ASA) trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga või suukaudse antikoagulandiga. Uuringust jäeti välja ka patsiendid, kellel oli suur veritsusrisk või südamepuudulikkus väljutusfraktsiooniga < 30% või New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA)

südamepuudulikkuse III või IV klass või mis tahes isheemiline mittelakunaarne ajuinfarkt eelnenud 1 kuu jooksul või anamneesis mis tahes hemorraagiline või lakunaarne ajuinfarkt.

Rivaroksabaan 2,5 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis 100 mg ASA-ga üks kord ööpäevas andis parema liittulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, insult) kui ainult ASA 100 mg manustamine (vt tabel 7 ja joonis 2).

Rivaroksabaan annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis 100 mg ASA-ga üks kord ööpäevas ravitud patsientidel oli esmase ohutusalase tulemusnäitaja (suur verejooks ISTH-i modifitseeritud kriteeriumite kohaselt) esinemise määr oluliselt kõrgem võrreldes patsientidega, kes said vaid 100 mg ASA-t (vt tabel 8).
Esmase efektiivsusalase tulemusnäitaja osas täheldati rivaroksabaan 2,5 mg kaks kord ööpäevas/ASA 100 mg üks kord ööpäevas kombinatsiooni kasulikkust (võrrelduna vaid 100 mg ASA-ga üks kord ööpäevas) – patsientidel vanuses ≥ 75 aastat oli HR 0,89 (95% CI 0,7…1,1; esinemissagedus 6,3% *vs* 7,0%) ja patsientidel vanuses < 75 aastat oli HR 0,70 (95% CI 0,6…0,8; esinemissagedus 3,6% *vs* 5,0%). ISTH modifitseeritud kriteeriumite alusel määratud suurte verejooksude osas oli riski suurenemise HR patsientidel vanuses ≥ 75 aastat 2,12 (95% CI 1,5…3,0; 5,2% *vs* 2,5%) ja patsientidel vanuses < 75 aastat 1,53 (95% CI 1,2…1,9; 2,6% *vs* 1,7%).

Patsientidel, kellel puudus kliiniline vajadus prootonpumba inhibiitori kasutamiseks, kuid kes said koos tromboosivastase uuringuravimiga 40 mg pantoprasooli üks kord ööpäevas, ei ilmnenud kasulikku toimet seedetrakti ülemise osa juhtude ennetamisel (seedetrakti ülemise osa verejooksu, haavandi või obstruktsiooni või seedetrakti ülemise osa perforatsiooni liittulemusnäitaja). Seedetrakti ülemise osa juhtude esinemissagedus oli 40 mg/ööpäevas pantoprasooli saanud patsientide rühmas 0,39/100 patsiendiaasta kohta ja üks kord ööpäevas platseebot saanud patsientide rühmas 0,44/100 patsiendiaasta kohta.

Tabel 7. III faasi uuringu COMPASS efektiivsusalased tulemusnäitajad

Uuringu populatsioon	**CAD-iga/PAD-iga patsiendid [a)]**					
Raviannus	**Rivaroksabaan 2,5 mg bid kombinatsioonis ASA-ga 100 mg od N = 9152**		**ASA 100 mg od N = 9126**			
	Sündmustega patsientide arv	**KM %**	**Sündmustega patsientide arv**	**KM %**	**HR (95% CI)**	**p-väärtus [b)]**
Insult, MI või CV surm	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- insult	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- CV surm	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Surm mis tahes põhjusel	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Akuutne jäsemete isheemia	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

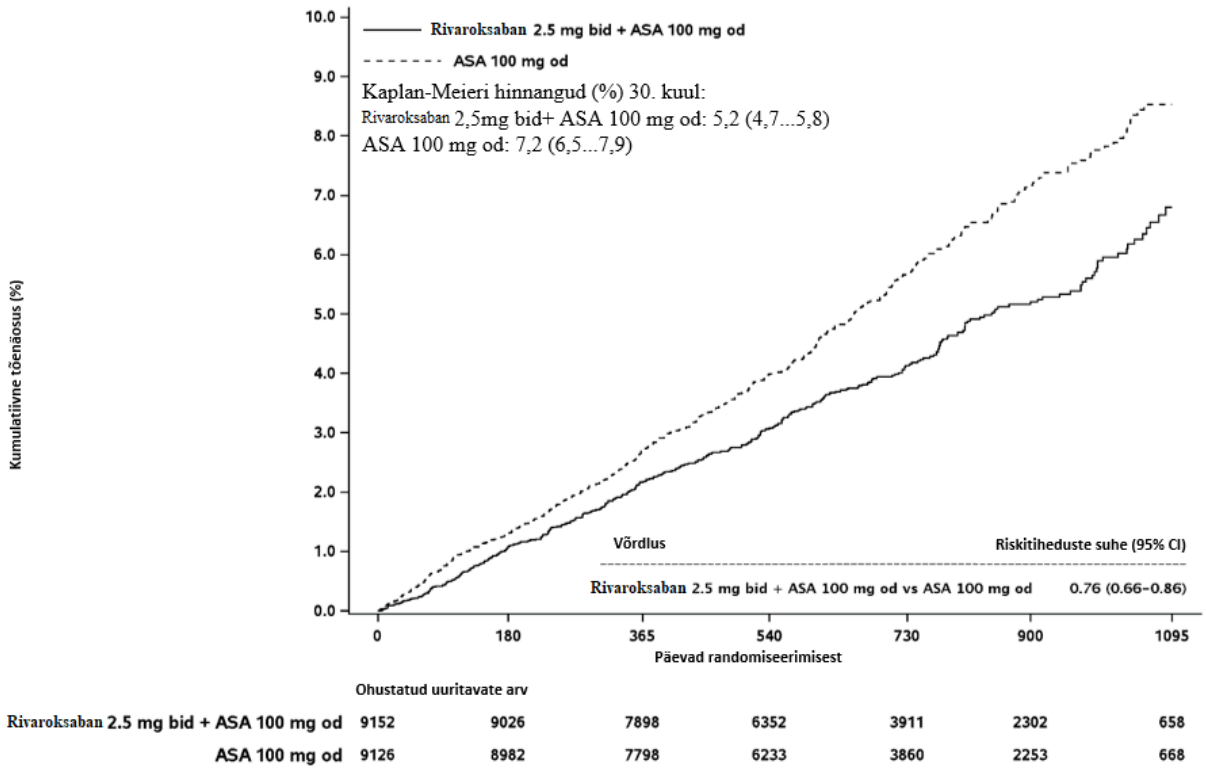
a) ravikavatsuslik analüüsirühm, esmane analüüs
b) *vs* ASA 100 mg; logaritmilise astaktesti p-väärtus
* paremus esmase efektiivsusalase tulemusnäitaja osas statistliselt oluline
bid: kaks korda ööpäevas; CI: usaldusvahemik; KM %: kumulatiivne tekkerisk Kaplan-Meieri järgi, arvutatud 900. päeval; CV: kardiovaskulaarne; MI: müokardiinfarkt; od: üks kord ööpäevas

Tabel 8. III faasi uuringu COMPASS ohutusalased tulemusnäitajad

Uuringu populatsioon	**CAD-iga/PAD-iga patsiendid [a)]**		
Raviannus	**Rivaroksabaan 2,5 mg bid kombinatsioonis ASA-ga 100 mg od, N = 9152 n (Cum. risk %)**	**ASA 100 mg od N = 9126 n (Cum. risk %)**	**Riskitiheduste suhe (95 % CI) p-väärtus [b)]**
Suur verejooks ISTH-i modifitseeritud kriteeriumite kohaselt	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- surmaga lõppenud verejooks	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- sümptomaatiline verejooks kriitilises elundis (mitteletaalne)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- verejooks operatsioonikohta, mis vajab uut operatsiooni (mitteletaalne, mittekriitilises elundis)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- verejooks, mille puhul on nõutav haiglaravi (mitteletaalne, mittekriitilises elundis, ei vaja uut operatsiooni)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- haiglas ööbimisega	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- haiglas ööbimiseta	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Suur seedetrakti verejooks	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Suur intrakraniaalne verejooks	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) ravikavatsuslik rühm, esmane analüüs
b) *vs* ASA 100 mg; logaritmilise astaktesti p-väärtus
bid: kaks korda ööpäevas; CI: usaldusvahemik; Cum. Risk: kumulatiivne tekkerisk Kaplan-Meieri järgi, 30. kuul; ISTH: Rahvusvaheline Tromboosi ja Hemostaasi Ühing; od: üks kord ööpäevas

Joonis 2. Aeg esmase efektiivsusalase tulemusnäitaja esimese esinemiseni (insult, müokardiinfarkt, kardiovaskulaarne surm) uuringus COMPASS



bid: kaks korda ööpäevas; od: üks kord ööpäevas; CI: usaldusvahemik

<u>Patsiendid, kellele oli sümptomaatilise PAD-i leevendamiseks hiljuti tehtud alajäseme revaskulariseerimise protseduur</u>

Keskses topeltpimedas III faasi uuringus **VOYAGER PAD** randomiseeriti 6564 patsienti, kellele oli sümptomaatilise PAD-i leevendamiseks hiljuti tehtud alajäseme revaskulariseerimise õnnestunud protseduur (kirurgiline või endovaskulaarne, sh hübriidprotseduurid), suhtes 1 : 1 ühte kahest tromboosivastase ravi rühmast: rivaroksabaani 2,5 mg annus kaks korda ööpäevas kombinatsioonis ASA 100 mg annusega üks kord ööpäevas või ASA 100 mg annus üks kord ööpäevas. Lisaks oli patsientidel lubatud manustada kuni 6 kuu jooksul klopidogreeli standardannust üks kord ööpäevas. Uuringu eesmärk oli näidata rivaroksabaani ja ASA kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust müokardiinfarkti, isheemilise insuldi, KV surma, akuutse jäsemete isheemia ja vaskulaarse etioloogiaga olulise amputatsiooni ennetamisel patsientidel, kellele oli sümptomaatilise PAD-i leevandamiseks hiljuti tehtud alajäseme revaskulariseerimise õnnestunud protseduur. Uuringusse kaasati patsiendid vanuses ≥ 50 aastat, kellel oli dokumenteeritud mõõdukas kuni raske sümptomaatiline alajäseme aterosklerootiline PAD, mis oli tõendatud nii kliiniliselt (st funktsionaalsed piirangud), anatoomiliselt (st piltuuringu leid PAD-ist välimise niudearteri distaalses osas) ja hemodünaamiliselt (hüppeliigese-õlavarre vererõhu indeks [ankle-brachial-index, ABI] ≤ 0,80 või varba-õlavarre vererõhu indeks [toe-brachial-index, TBI] ≤ 0,60 patsientidel, kellel ei olnud anamneesis varasemat jäseme revaskulariseerimist, või ABI ≤ 0,85 või TBI ≤ 0,65 patsientidel, kellel oli anamneesis varasem jäseme revaskulariseerimine). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes vajasid > 6 kuu jooksul kaksikantiagregantravi või mõnda muud täiendavat antiagregantravi peale ASA ja klopidogreeli või suukaudset ravi antikoagulantidega, ning samuti patsiente, kelle oli anamneesis intrakraniaalne hemorraagia, insult või mööduv isheemiline atakk, ega patsiente, kellel oli eGFR < 15 ml/min.

Keskmine jälgimisperioodi kestus oli 24 kuud ja maksimaalne jälgimisperiood kestis 4,1 aastat. Uuringusse registreeritud patsientide keskmine vanus oli 67 aastat ja 17% patsientide populatsioonist olid > 75-aastased. Mediaanne aeg revaskulariseerimise indeksprotseduurist kuni uuringuravi alguseni oli üldpopulatsioonis 5 päeva (6 päeva pärast kirurgilist ja 4 päeva pärast endovaskulaarset revaskulariseerimist, sh hübriidprotseduure). Kokku 53,0% patsientidest said lühiajaliselt taustravi klopidogreeliga, mille mediaanne kestus oli 31 päeva. Uuringuplaani kohaselt võis uuringuravi 24 alustada nii kiiresti kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 10 päeva pärast õnnestunud, kriteeriumitele vastavat revaskulariseerimise protseduuri ja niipea, kui hemostaas oli kinnitatud.

Rivaroksabaani 2,5 mg annus kaks korda ööpäevas kombinatsioonis ASA 100 mg annusega üks kord ööpäevas näitas paremust võrreldes ASA monoteraapiaga esmase liittulemusnäitaja – müokardiinfarkti, isheemilise insuldi, KV surma, akuutse jäsemete isheemia ja vaskulaarse etioloogiaga olulise amputatsiooni esinemissageduse vähendamisel (vt tabel 9). Esmase ohutuse tulemusnäitaja – suured verejooksud TIMI alusel – juhtude esinemissagedus suurenes rivaroksabaani ja ASA-ga ravitud patsientidel; suurenemist ei täheldatud surmaga lõppenud ega intrakraniaalsete verejooksude korral (vt tabel 10).
Teiseseid efektiivsuse tulemusnäitajaid analüüsiti eelmääratletud hierarhilises järjekorras (vt tabel 9).

Tabel 9. Efektiivsuse tulemusnäitajad III faasi uuringust VOYAGER PAD

Uuringupopulatsioon	**Patsiendid pärast hiljutist alajäseme revaskulariseerimise protseduuri sümptomaatilise PAH-i leevendamiseks[a)]**		
Raviannus	**Rivaroksabaan 2,5 mg bid kombinatsioonis ASA-ga 100 mg od N = 3286 n (kum. risk %)[c)]**	**ASA 100 mg od N = 3278 n (kum. risk %)[c)]**	**Riskitiheduste suhe (95% CI)[d)]**
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja[b)]	**508 (15,5%)**	**584 (17,8%)**	**0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 [e)]***
- MI	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Isheemiline insult	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- KV surm	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Akuutne jäseme isheemia[f)]	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Vaskulaarse etioloogiaga oluline amputatsioon	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja			
Plaaniväline indeksjäseme revaskulariseerimine jäseme isheemia retsidiveerumise tõttu	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 [e)]*
Hospitaliseerimine trombootilise iseloomuga koronaarsel või perifeersel põhjusel (emmas-kummas alajäsemes)	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 [e)]*
Üldsuremus	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
VTE juhud	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

[a)] Ravikavatsuslik rühm, esmane analüüs; ICAC-i hinnatud ja kinnitatud.
[b)] Liittulemusnäitaja, mis hõlmab MI-d, isheemilist insulti, KV surma (KV surm ja surma põhjus teadmata), ALI-t ja vaskulaarse etioloogiaga olulist amputatsiooni.
[c)] Arvesse on võetud ainult uuringus osaleja andmekogumis esimest analüüsitavat, tulemusnäitajana arvesse minevat juhtu.
[d)] Riskitiheduste suhe (95% CI) põhineb Coxi proportsionaalsel riskide mudelil, stratifitseerimine tehti protseduuri tüübi alusel ja ainus kovariant oli klopidogreeli kasutamine ravi ajal.
[e)] Ühepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, stratifitseerimine tehti protseduuri tüübi alusel ja teguriks oli klopidogreeli kasutamine ravi ajal.
[f)] Akuutne jäseme isheemia määratleti kui perfusiooni ootmatu oluline halvenemine jäsemes, kas koos pulsi defitsiidi tekkimisega või terapeutilist interventsiooni (st trombolüüsi, trombektoomiat või kohest revaskulariseerimist) vajav, mille tagajärjel tuleb hospitaliseerida.
* Efektiivuse tulemusnäitaja väärtuse vähenemine näitas statistilist paremust. ALI (*acute limb ischaemia*): akuutne jäseme isheemia; bid: kaks korda ööpäevas; od: üks kord ööpäevas; CI:

(*confidence interval*) usaldusvahemik; MI: müokardiinfarkt; KV: kardiovaskulaarne; ICAC (*Independent Clinical Adjudication Committee*): sõltumatu kliiniline hindamiskomitee

Tabel 10. Ohutuse tulemusnäitajad III faasi uuringust VOYAGER PAD

Uuringupopulatsioon	**Patsiendid pärast hiljutist alajäseme revaskulariseerimise protseduuri sümptomaatilise PAH-i leevendamiseks[a)]**		
Raviannus	**Rivaroksabaan 2,5 mg bid kombinatsioonis ASA-ga 100 mg od N = 3256 n (kum. risk %)[b)]**	**ASA 100 mg od N = 3248 n (kum. risk %)[b)]**	**Riskitiheduste suhe (95% CI) [)] p-väärtus[d)]**
Suured verejooksud TIMI alusel (koronaararteri šuntsiirikuga seotud / koronaararteri šuntsiirikuga mitteseotud)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Surmaga lõppenud verejooks	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Intrakraniaalne verejooks	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Nähtav verejooks, mida seostati hemoglobiinisisalduse vähenemisega ≥ 5 g/dl / hematokriti väärtuse vähenemisega ≥ 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
Suur verejooks ISTH-i kriteeriumite alusel	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Surmaga lõppenud verejooks	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Surmaga mittelõppenud verejooks kriitilises elundis	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
Kliiniliselt oluline mittesuur verejooks ISTH-i kriteeriumite alusel	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

[a)] Ohutuse analüüsi andmekogum (kõik randomiseeritud uuritavad, kes olid saanud vähemalt ühe annuse uuringuravimit), ICAC: sõltumatu kliiniline hindamiskomitee.
[b)] n = nende uuritavate arv, kellel esines kõrvaltoime, N = ohustatud uuritavate arv, % = 100 * n/N, n/100 patsiendiaastat = nende uuritavate, kellel esines kõrvaltoime, arvu ja riski kumulatiivse kestuse suhe
[c)] Riskitiheduste suhe (95% CI) põhineb Coxi proportsionaalsel riskide mudelil, stratifitseerimine tehti protseduuri tüübi alusel ja ainus kovariant oli klopidogreeli kasutamine ravi ajal.
[d)] Kahepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, stratifitseerimine tehti protseduuri tüübi alusel ja teguriks oli klopidogreeli kasutamine ravi ajal.

CAD südamepuudulikkusega

COMMANDER HF uuring hõlmas 5022 patsienti südamepuudulikkuse ja olulise koronaararterite haigusega (CAD), kes olid hospitaliseeritud dekompenseeritud südamepuudulikkusega (HF – *heart failure*). Patsiendid jagati juhuslikkuse alusel ühte kahest ravigrupist, saamaks vastavalt kas 2,5 mg rivaroksabaani 2 korda ööpäevas (N = 2507) või samamoodi platseebot (N = 2515). Üldine uuringuravi mediaankestus oli 504 päeva.

Patsientidel pidi olema sümptomaatiline HF vähemalt 3 kuud ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF – *left ventricular ejection fraction*) ≤ 40% ühe aasta jooksul uuringusse kaasamisest. Algtaseme väljutusfraktsiooni mediaan oli 34% (IQR: 28%...38%) ja 53% uuritavatest olid NYHA klassis III või IV.
Esmane efektiivsusanalüüs (st mis tahes põhjusel suremuse, müokardiinfarkti või insuldi liittulemusnäitaja) näitas statistiliselt mitteolulist erinevust 2,5 mg kaks korda ööpäevas rivaroksabaani saanud ja platseebogrupi vahel, HR 0,94 (95% CI 0,84…1,05), p = 0,270. Mis tahes põhjusel suremuse esinemise osas ei olnud rivaroksabaani ja platseebot saanute vahel erinevust (juhtude arv 100 patsiendiaasta kohta 11,41 *vs* 11,63; HR 0,98; 95% CI 0,87…1,10; p = 0,743). Müokardiinfarkti juhtude arv 100 patsiendiaasta kohta (rivaroksabaan *vs* platseebo) oli 2,08 *vs* 2,52 (HR 0,83; 95% CI 0,63…1,08; p = 0,165) ja insultide arv 100 patsiendiaasta kohta oli 1,08 *vs* 1,62 (HR 0,66; 95% CI 0,47…0,95; p = 0,023). Peamine ohutusalane tulemusnäitaja (st surmaga lõppenud verejooksu või potentsiaalselt püsiva invaliidsuseni viiva kriitilises ulatuses verejooksu liittulemusnäitaja) esines 18 (0,7%) patsiendil 2,5 mg kaks korda ööpäevas rivaroksabaani saavas grupis ja 23 (0,9%) patsiendil platseebogrupis (HR 0,80; 95% CI 0,43…1,49; p = 0,484). ISTH-i kriteeriumite kohaselt suurt verejooksu esines statistiliselt oluliselt rohkem rivaroksabaani grupis võrreldes platseeboga (esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta 2,04 *vs* 1,21; HR 1,68; 95% CI 1,18…2,39; p = 0,003).
Kerge ja mõõduka südamepuudulikkusega patsientidel oli COMPASS uuringu alamgrupi raviefekt sarnane kogu uuringu populatsiooniga (vt lõik CAD/PAD).

Kõrge riskiga antifosfolipiidsündroomiga patsiendid, kellel kõik kolm näitajat on positiivsed

Uurija sponsoreeritud avatud mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus, milles tulemusnäitajat hinnati pimendatult, võrreldi rivaroksabaani ja varfariini kasutamist kõrge tromboosiriskiga antifosfolipiidsündroomi diagnoosiga patsientidel (anamneesis tromboos), kellel kõik kolm antifosfolipiidsündroomi näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) olid positiivsed. Pärast 120 patsiendi kaasamist lõpetati uuring ennetähtaegselt, kuna rivaroksabaani rühmas esines liiga palju tüsistusi. Keskmine jälgimisperiood oli 569 päeva. 59 patsienti randomiseeriti saama 20 mg rivaroksabaani (15 mg patsientidele kreatiniini kliirensiga (CrCl) < 50 ml/min) ja 61 patsienti varfariini (INR 2,0…3,0). Rivaroksabaani ravirühmas esines trombembooliat 12% patsientidest (4 isheemilist insulti ja 3 müokardiinfarkti), varfariini rühma randomiseeritud patsientidel trombembooliast ei teatatud. Suuri verejookse esines rivaroksabaani rühmas 4 patsiendil (7%) ja varfariini rühmas 2 patsiendil (3%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rivaroksabaani sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta trombemboolia ärahoidmise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivaroksabaan imendub kiiresti; maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 2…4 tundi pärast tableti sissevõtmist.
Rivaroksabaan imendub suukaudselt võetuna peaaegu täielikult ja suukaudne biosaadavus on 2,5 mg ja 10 mg tabletiannuse korral suur (80…100%) ega olene tühjast või täis kõhust. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg annuse AUC-d ega C_{max}-i. Rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg tablette võib võtta koos toiduga või ilma.
Rivaroksabaani farmakokineetika on kuni annuseni umbes 15 mg üks kord ööpäevas enam-vähem lineaarne. Suurematel annustel on rivaroksabaani imendumine piiratud lahustuvusega, annuse suurenedes vähenevad biosaadavus ja imendumismäär. See avaldub tühja kõhu korral rohkem kui täis kõhu korral. Rivaroksabaani farmakokineetiliste omaduste variaablus on mõõdukas, indiviididevahelise varieerumisega (CV %) vahemikus 30%...40%.

Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja C_{max}–i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole proksimaalses osas. Plasmasisaldus väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas või ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist maost kaugemale, sest see võib põhjustada rivaroksabaani imendumise ja plasmasisalduse vähenemist.
Võrdluses terve tableti manustamisega oli 20 mg rivaroksabaani biosaadavus (AUC ja C_{max}) võrreldav nii õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maosondi kaudu manustatuna, millele järgnes vedela toidu söömine. Arvestades rivaroksabaani ennustatavat annusest sõltuvat farmakokineetilist profiili, kehtivad käesolevast uuringust saadud biosaadavuse tulemused tõenäoliselt ka rivaroksabaani väiksemate annuste kohta.

Jaotumine

Inimestel on seondumine plasmavalkudega suur – ligikaudu 92…95% ja peamiseks seondumiskomponendiks on seerumi albumiin. Jaotusruumala on mõõdukas, V_{ss} on ligikaudu 50 liitrit.

Biotransformatsioon ja eritumine

Ligikaudu 2/3 manustatud rivaroksabaani annusest laguneb metabolismi käigus ning pool sellest elimineeritakse seejärel neerude kaudu ja ülejäänud pool roojaga. 1/3 manustatud rivaroksabaani annusest eritub otse muutumatul kujul, peamiselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel neerude kaudu uriiniga.
Rivaroksabaan metaboliseerub CYP3A4, CYP2J2 ja CYP-sõltumatute mehhanismide kaudu. Morfolinoonrühma oksüdatiivne lõhustamine ja amiidsidemete hüdrolüüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja Bcrp (rinnavähi resistentne valk) substraat.
Muutumatul kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenoosset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5…9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11…13 tundi.

Erirühmad

Sugu
Mees- ja naissoost patsientidel kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetilistes ja farmakodünaamilistes parameetrites ei esinenud.

Eakad
Eakatel patsientidel ilmnesid võrreldes nooremate patsientidega kõrgemad plasmakontsentratsioonid, kusjuures AUC keskmised väärtused olid ligikaudu 1,5-korda kõrgemad peamiselt vähenenud (näiva) kogukliirensi ja renaalse kliirensi tõttu. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Erinevad kehakaalu kategooriad
Äärmuslikud kehakaalu väärtused (< 50 kg või > 120 kg) mõjutasid rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vaid vähesel määral (vähem kui 25%). Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Erinevused etniliste gruppide vahel
Rivaroksabaani farmakokineetikat ja farmakodünaamikat puudutavaid kliiniliselt olulisi erinevusi patsientide erinevate etniliste gruppide (kaukaaslased, afroameeriklased, hispaanlased, jaapanlased või hiinlased) vahel ei täheldatud.

Maksakahjustus
Tsirroosi põdevatel kerge maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass A) ilmnesid ainult väikesed muutused rivaroksabaani farmakokineetikas (rivaroksabaani AUC keskmiselt

1,2-kordne suurenemine), mis oli peaaegu sarnane tervete kontrollrühmaga. Tsirroosi põdevatel mõõduka maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seondumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eliminatsioon neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.
Xa faktori aktiivsuse inhibeerimine suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 2,6 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt 2,1 korda. Mõõduka maksakahjustusega patsiendid olid rivaroksabaani suhtes tundlikumad, mille tulemusena kontsentratsiooni ja protrombiiniaja farmakodünaamiline ja farmakokineetiline kõver oli järsem. Rivaroksabaan on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus
Kreatiniini kliirensi mõõtmistulemused näitasid rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel tõusis rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-kordselt. Farmakodünaamiliste toimete vastav suurenemine oli rohkem väljendunud. Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel suurenes Xa faktori aktiivsuse üldine inhibeerimine vastavalt 1,5; 1,9 ja 2,0 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt vastavalt 1,3; 2,2 ja 2,4 korda. Patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min, andmed puuduvad. Plasmavalkudega ulatusliku seondumise tõttu eeldatakse, et rivaroksabaan ei ole dialüüsitav. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole ravimit soovitatav kasutada. Patsientidel kreatiniini kliirensiga 15…29 ml/min, tuleb rivaroksabaani kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Patsientide farmakokineetilised andmed

Patsientidel, kes said rivaroksabaani 2,5 mg kaks korda ööpäevas aterotrombootiliste sündmuste ennetamiseks ÄKS-i olemasolul, oli kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (ennustatav intervall 90%) 2…4 tundi pärast annust (näitab ligikaudset maksimaalset ja minimaalset kontsentratsiooni annustamisintervalli ajal) 47 mikrogrammi/l (13…123 mikrogrammi/l) ja 12 tundi pärast annust vastavalt 9,2 mikrogrammi/l (4,4…18 mikrogrammi/l).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5…30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini E_{max} mudel. PT puhul kirjeldas andmeid üldjuhul kõige paremini lineaarse sirglõigu mudel. Kalle erines oluliselt olenevalt kasutatud PT reaktiivist. Neoplastin PT kasutamisel oli PT ravi algul ligikaudu 13 s ja kalle ligikaudu 3…4 s (100 µg/l). II ja III faasi farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste analüüside tulemused olid kooskõlas tervetel uuringus osalejatel määratud andmetega.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ÄKS-i ja KAH-i/PAH-i näidustustel ei ole tõestatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid põhiliselt põhjustatud rivaroksabaani ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest. Rottidel tõusid kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel IgG ja IgA tasemed vereplasmas.

Toimet isaste või emaste rottide fertiilsusele ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, mis on seotud rivaroksabaani farmakoloogilise toimemehhanismiga (nt hemorraagilised tüsistused). Kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul esines embrüo/loote toksilisust (implantatsioonijärgne kaotus, luustumise aeglustumine/kiirenemine, rohked heledad maksaplekid) ja tavaliste väärarengute sagenemist ning platsenta muutusi. Rottide sünnieelses ja -järgses uuringus täheldati järglaste elujõulisuse vähenemist annustel, mis olid emasloomadele toksilised.

6 FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos (E468)
naatriumlaurüülsulfaat (E487)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
magneesiumstearaat (E572)

Polümeerikate

makrogool 4000 (E1521)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Purustatud tabletid
Rivaroksabaani purustatud tabletid on stabiilsed vees ja õunapürees kuni 4 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/alumiiniumblistrid 28, 56, 98, 100, 168 või 196 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavates karpides või üheannuselised perforeeritud blistrid 10 x 1, 100 x 1 tabletti sisaldavates karpides.
Valge läbipaistmatu lastekindla polüpropüleenkorgi ja isoleerkihiga HDPE-pudel. Pakend sisaldab 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.
Valge läbipaistmatu keeratava polüpropüleenkorgi ja isoleerkihiga HDPE-pudel. Pakend sisaldab 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tablettide purustamine
Rivaroksabaani tablette võib purustada ja segada 50 ml vees ning manustada nasogastraalsondi või maosondiga, kui on eelnevalt kontrollitud sondi paigutust maos. Seejärel tuleb sondi veega loputada. Kuna rivaroksabaani imendumine sõltub toimeaine vabanemise kohast, tuleb vältida rivaroksabaani manustamist maost kaugemale, sest see võib väheneda imendumist ja ravimi ekspositsiooni. Pärast 2,5 mg tableti manustamist ei ole enteraalne toitmine vajalik.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

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

8 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/001-011

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2020

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2 KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rivaroksabaani (*rivaroxabanum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 27,90 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3 RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Heleroosat kuni roosat värvi, ümmargused, kaksikkumerad ligikaudu 6,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „IL1" ja teine külg on sile.

4 KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks.

Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine täiskasvanutel (hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE patsiendid vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks
Soovitatav annus on 10 mg rivaroksabaani suukaudselt üks kord ööpäevas. Esimene annus tuleb võtta 6 kuni 10 tundi pärast operatsiooni, eeldusel, et on saavutatud hemostaas.

Ravi kestus sõltub patsiendi venoosse trombemboolia arenemise individuaalsest riskist ja see määratakse kindlaks ortopeedilise lõikuse tüübi järgi.

- Patsientidele, kellele tehakse suur puusaoperatsioon, soovitatakse 5 nädalat kestvat ravi.
- Patsientidele, kellele tehakse suur põlveoperatsioon, soovitatakse 2 nädalat kestvat ravi.

Kui annuse võtmine jääb vahele, peab patsient võtma Rivaroxaban Accord'i kohe ja jätkama järgmisel päeval tableti võtmist üks kord ööpäevas nagu varem.

SVT ravi, KATE ravi ja korduva SVT ja KATE ennetamine
Ägeda SVT või KATE esialgse ravi soovitatav annus on 15 mg kaks korda ööpäevas esimesel kolmel nädalal, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas ravi jätkamiseks ja korduva SVT ning KATE ennetamiseks. Patsientidel, kellel on mööduvate oluliste riskitegurite (st hiljutine suur operatsioon või trauma) poolt põhjustatud SVT või KATE, tuleb kaaluda lühiajalist ravi (vähemalt 3 kuud). Pikemaajalist ravi tuleb

kaaluda juhul kui SVT või KATE põhjuseks ei ole mööduvad suured riskifaktorid, idiopaatilise SVT või KATE puhul või kui patsiendil on varasemalt esinenud korduv SVT või KATE.

Kui on näidustatud SVT ja KATE kordumise pikaajalisem ennetamine (pärast vähemalt 6-kuulist SVT või KATE ravi), on soovitatavaks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel on suur risk SVT või KATE kordumiseks (nt tüsistunud kaasuvate haigustega patsiendid või juhul, kui patsiendil on tekkinud pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Rivaroxaban Accord'iga üks kord ööpäevas korduv SVT või KATE), tuleb kaaluda rivaroksabaani annust 20 mg üks kord ööpäevas.

Ravi kestus ja annus tuleb määrata individuaalselt, pärast ravist saadava kasu hoolikat hindamist võrdluses veritsusohuga (vt lõik 4.4).

	Ajavahemik	Annustamisskeem	Ööpäevane koguannus
Korduva SVT ja KATE ravi ja ennetamine	1…21. päev	15 mg kaks korda ööpäevas	30 mg
	22. päev ja edaspidi	20 mg üks kord ööpäevas	20 mg
SVT ja KATE kordumise ennetamine	Pärast vähemalt 6-kuulist SVT või KATE ravi	10 mg üks kord ööpäevas või 20 mg üks kord ööpäevas	10 mg või 20 mg

SVT/KATE raviks on saadaval ka Rivaroxaban Accord'i alustuspakend ravi esimeseks 4 nädalaks, mis hõlbustab annustamise üleminekut pärast 21. päeva 15 mg-lt 20 mg-le.

Kui annus jääb võtmata 15 mg kaks korda ööpäevas ravifaasis (1…21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Accord'i kohe, et tagada rivaroksabaani ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraga võtta kaks 15 mg tabletti. Patsient peab järgmisel päeval jätkama ravimi võtmist tavapäraselt 15 mg kaks korda ööpäevas vastavalt soovitustele.

Kui annus jääb võtmata üks kord ööpäevas ravifaasis, peab patsient võtma Rivaroxaban Accord'i kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord ööpäevas vastavalt soovitustele. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust samal päeval kahekordistada.

Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) rivaroksabaanile
Patsientidel, kellel ravitakse SVT-d ja KATE-t ja kes saavad ravi nende kordumise ennetamiseks, tuleb ravi VKA-dega lõpetada ja Rivaroxaban Accord'iga ravi tuleb alustada siis, kui INR on ≤ 2,5.

Patsientidel, kes lähevad VKA-delt üle rivaroksabaanile, suurenevad rahvusvahelise standardsuhte (*International Normalised Ratio,* INR) väärtused ebatõeselt pärast rivaroksabaani võtmist. INR ei sobi rivaroksabaani antikoagulantse toime mõõtmiseks ning seetõttu ei tohiks seda kasutada (vt lõik 4.5).

Üleminek rivaroksabaanilt K-vitamiini antagonistidele (VKA)
Üleminekul rivaroksabaanilt VKA-le võib esineda ebapiisav antikoagulatsioon. Üleminekul mistahes alternatiivsele antikoagulandile tuleb tagada pidev piisav antikoagulatsioon. Tuleb märkida, et rivaroksabaan võib soodustada INR-väärtuse suurenemist.
Patsientidele, kes lähevad rivaroksabaaniltüle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on ≥ 2,0.
Üleminekuperioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii rivaroksabaani kui ka VKA-d, ei tohi INRi määrata enne 24 tunni möödumist eelmise rivaroksabaani annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne rivaroksabaani järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Accord'i võtmine on lõpetatud, võib INRi usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt rivaroksabaanile
Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama rivaroksabaaniga 0…2 tundi enne parenteraalse ravimi (nt madalmolekulaarne hepariin) järgmist plaanilist manustamist või pidevalt manustatava parenteraalse ravimi (nt intravenoosne fraktsioneerimata hepariin) kasutamise lõpetamise ajal.

Üleminek rivaroksabaanilt parenteraalsetele antikoagulantidele
Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, mil tulnuks võtta rivaroksabaani järgmine annus.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus
Piiratud kliinilised andmed raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) patsientidel näitavad rivaroksabaani oluliselt suurenenud plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb nendel patsientidel Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega. Ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

- VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks: kerge (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min) või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

- SVT ja KATE ravi ning nende kordumise ennetamine: kerge (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Mõõduka (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) patsiente tuleb esimesed kolm nädalat ravida annusega 15 mg kaks korda ööpäevas. Seejärel, kui soovitatav annus on 20 mg üks kord ööpäevas, tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-lt üks kord ööpäevas 15 mg-le üks kord ööpäevas juhul, kui patsiendi hinnatud veritsusrisk kaalub üles SVT ja KATE kordumise riski. 15 mg kasutamise soovitus põhineb farmakokineetilisel modelleerimisel, mida ei ole sellises kliinilises seisundis uuritud (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).
  Kui soovitatav annus on 10 mg ööpäevas, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus
Rivaroxaban Accord on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Eakad
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kehakaal
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Sugu
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed
Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Vastavad andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Rivaroxaban Accord'i alla 18-aastastel lastel kasutada.

Manustamisviis

Rivaroxaban Accord on suukaudseks manustamiseks.
Tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Tablettide purustamine
Patsientide jaoks, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, võib Rivaroxaban Accord'i tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega.

Purustatud tabletti võib manustada ka maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge verejooks.

Kahjustused või seisundid, mille puhul peetakse suure verejooksu riski märkimisväärseks. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge verejooksuriskiga pahaloomulise kasvaja esinemine; hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju-, lülisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariksid; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonkonna häired.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, dalteparin jne), hepariini derivaatide (fondapariinuks jne), suukaudsete antikoagulantidega (varfariin, dabigatraaneteksilaat, apiksabaan jne) välja arvatud antikoagulantravi vahetamise eritingimustes (vt lõik 4.2) või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annuses, mis on vajalik tagamaks tsentraalse veeni- või arterikateetri avatus (vt lõik 4.5).

Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusrisk, sh tsirroosiga patsiendid, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 5.2).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav tavapärane antikoagulatsioonravi kliiniline jälgimine.

<u>Verejooksu risk</u>

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Accord'i võtvaid patsiente jälgida hoolikalt veritsusnähtude esinemise suhtes. Suurenenud veritsusriskiga seisundite puhul tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Accord'i manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskesta verejookse (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kuseteede, sh ebatavalist vaginaalset või suurenenud menstruaalverejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA–raviga. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti asjakohasest laboratoorsest määramisest varjatud veritsuse kindlakstegemisel ja nähtava veritsuse kliinilise olulisuse määramisel.

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal suureneb veritsemisoht. Neid patsiente tuleb pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8). Patsientidel, kes võtavad rivaroksabaani VTE ennetamiseks pärast plaanilist puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsiooni, võib regulaarselt teostada patsiendi füüsilist läbivaatust, jälgida hoolikalt operatsioonihaava drenaaži ja mõõta regulaarselt hemoglobiini taset.
Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

Kuigi rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni, saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega. See võib osutuda vajalikuks erandjuhtudel, kui rivaroksabaani plasmataseme

väärtus on oluline info kliiniliste otsuste tegemisel, nt üleannustamise ja erakorralise operatsiooni puhul (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel võib rivaroksabaani plasmakontsentratsioon märkimisväärselt suureneda (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15…29 ml/min, tuleb Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min), kes võtavad samaaegselt teisi ravimeid, mis suurendavad rivaroksabaani kontsentratsiooni vereplasmas, tuleb Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Accord'i ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega (näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir). Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid ning võivad seetõttu suurendada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral (keskmiselt 2,6 korda), mis võib suurendada veritsusriski (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt ravimeid, mis mõjutavad hemostaasi, nt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d), atsetüülsalitsüülhapet (ASA) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d) ja serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoreid (SNRI-d). Haavandilise seedetraktihaiguse riskiga patsientidel võib kaaluda asjakohast profülaktilist ravi (vt lõik 4.5).

Muud veritsemisohtu suurendavad tegurid

Nagu ka teisi tromboosivastaseid ravimeid, ei soovitata rivaroksabaani kasutada suurenenud veritsusohuga patsientidel, nt:
- kaasasündinud või omandatud veritsushaiguste korral;
- ravile allumata raske arteriaalse hüpertensiooni korral;
- ilma ägeda haavandita seedetraktihaiguse korral (nt põletikuline soolehaigus, ösofagiit, gastriit ja gastroösofageaalne reflukshaigus), mis võib põhjustada veritsustüsistusi;
- vaskulaarse retinopaatia korral;
- bronhektaasia või eelneva kopsuverejooksu korral.

Vähkkasvajaga patsiendid

Pahaloomulise haigusega patsientidel võib olla kõrgem risk veritsuse ja tromboosi tekkeks. Sõltuvalt kasvaja paiknemisest, patsiendi antineoplastilisest ravist ja haiguse staadiumist, tuleb aktiivse vähkkasvajaga patsientidel kaaluda tromboosivastase ravi individuaalset kasulikkust võrdluses veritsusriskiga. Seedetrakti või urogenitaaltrakti kasvajaid on rivaroksabaaniga ravi ajal seostatud suurenenud veritsusriskiga.
Rivaroksabaan on vastunäidustatud kõrge veritsusriskiga pahaloomulise kasvajaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Klapiproteesidega patsiendid

Rivaroksabaani ei tohi kasutada tromboosi profülaktikaks patsientidel, kellel on hiljuti paigaldatud aordiklapp kateetrikaudse asendamise protseduuriga (TAVR). Rivaroksabaani ohutust ja efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et rivaroksabaan tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Accord'iga soovitatav.

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), sealhulgas rivaroksabaani, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja diagnoositud antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kellel kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud tromboosi kordumise juhtude suurema esinemissagedusega, võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

Reieluukaelamurru operatsioon

Rivaroksabaani kasutamise efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel opereeritakse reieluukaelamurdu, ei ole sekkuvates kliinilistes uuringutes uuritud.

Hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE-ga patsiendid või patsiendid, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat

Rivaroxaban Accord'i ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kellele võidakse teha trombolüüs või kopsu embolektoomia, kuna rivaroksabaani ohutust ja efektiivsust ei ole selliste kliiniliste seisundite korral tõestatud.

Spinaal-/epiduraalanesteesia või punktsioon

Neuraksiaalse anesteesia (spinaal-/epiduraalanesteesia) või spinaal-/epiduraalpunktsiooni kasutamisel on trombembooliliste tüsistuste vältimiseks tromboosivastaseid ravimeid saavatel patsientidel epiduraal- või spinaalhematoomi tekkimise oht, mis võib põhjustada pikaajalise või püsiva paralüüsi. Nende juhtude riski võib suurendada püsiepiduraalkateetri kasutamine operatsioonijärgsel perioodil või hemostaasi mõjutavate ravimite samaaegne kasutamine. Risk võib suureneda ka traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral. Patsiente tuleb sageli kontrollida neuroloogiliste häirete märkide ja sümptomite suhtes (nt tundetus või nõrkus jalgades, soolestiku või põie düsfunktsioon). Neuroloogilise häire märkamisel tuleb kiiresti panna diagnoos ja alustada ravi. Enne neuraksiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosiprofülaktikaks antikoagulante saama. Vähendamaks rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku veritsusriski, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleb läbi viia ajal, millal rivaroksabaani antikoagulantne toime on eeldatavalt madal (vt lõik 5.2).
Enne epiduraalkateetri eemaldamist peab rivaroksabaani viimasest manustamisest olema möödunud vähemalt 18 tundi. Rivaroksabaani järgmise annuse võib manustada, kui kateetri eemaldamisest on möödunud vähemalt 6 tundi.
Traumaatilise punktsiooni korral tuleb rivaroksabaani manustamine lükata edasi 24 tunni võrra.

Annustamissoovitused enne ja pärast invasiivseid protseduure ning kirurgilist sekkumist, v.a plaaniline puusa- või põlveliigese asendamine

Invasiivse protseduuri või kirurgilise sekkumise vajadusel tuleb Rivaroxaban Accord 10 mg võtmine võimalusel peatada vähemalt 24 tundi enne sekkumist, arsti kliinilise hinnangu alusel.
Kui protseduuri ei ole võimalik edasi lükata, tuleb suurenenud veritsemisohtu hinnata võrdluses sekkumisvajaduse pakilisusega.
Rivaroxaban Accord'i võtmist tuleb pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist sekkumist jätkata niipea kui võimalik, eeldusel, et kliiniline seisund seda võimaldab ja raviarsti hinnangul on saavutatud piisav hemostaas (vt lõik 5.2).

Eakad

Vanuse tõustes võib verejooksu risk suureneda (vt lõik 5.2).

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh Stevens-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja DRESS-sündroomist, mis tekkisid rivaroksabaani kasutamisel (vt lõik 4.8). Oht nende reaktsioonide tekkeks on suurim ravi alguses, enamikul juhtudel ilmnesid reaktsioonid esimestel ravinädalatel. Tõsise nahalööbe (nt edasi leviv, intensiivne ja/või villiline lööve) esmasel ilmnemisel või limaskestade kahjustusega seotud teiste ülitundlikkusnähtude tekkimisel tuleb rivaroksabaaniga ravi lõpetada.

Teave abiainete kohta

Rivaroxaban Accord sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.
See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Rivaroksabaani manustamine koos ketokonasooliga (400 mg üks kord ööpäevas) või ritonaviiriga (600 mg kaks korda ööpäevas) tõi kaasa rivaroksabaani AUC 2,6-kordse/2,5-kordse suurenemise ja rivaroksabaani keskmise C_{max}-i 1,7-kordse/1,6-kordse suurenemise koos farmakodünaamiliste toimete märkimisväärse tugevnemisega, mis võib suurendada veritsusriski. Seetõttu ei ole soovitatav rivaroksabaani kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool või HIV proteaasi inhibiitoritega. Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

Toimeained, mis inhibeerivad tugevalt vaid üht rivaroksabaani eliminatsiooniteedest, kas CYP3A4 või P-gp-d, suurendavad rivaroksabaani kontsentratsiooni vereplasmas eeldatavasti vähem. Näiteks klaritromütsiin (500 mg kaks korda ööpäevas), mida peetakse tugevaks CYP3A4 inhibiitoriks ja mõõdukaks P-gp inhibiitoriks, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC 1,5-kordset ja $CRRR_{max}RRR$-i 1,4-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed klaritromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel. (Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid: vt lõik 4.4).

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja C_{max}-i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel.
Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja C_{max}–i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja C_{max}–i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

Flukonasool (400 mg üks kord ööpäevas), mida peetakse mõõdukaks CYP3A4 inhibiitoriks, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC 1,4-kordset ja keskmise Cmax–i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed flukonasooliga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad

osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel. (Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.4).

Kuna olemasolevad kliinilised andmed dronedarooni kohta on piiratud, tuleb selle koosmanustamist rivaroksabaaniga vältida.

Antikoagulandid

Pärast enoksapariini (40 mg üksikannus) manustamist koos rivaroksabaaniga (10 mg üksikannus) täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa toimele ilma ühegi lisatoimeta hüübimisanalüüsidele (PT, aPTT). Enoksapariin ei mõjutanud rivaroksabaani farmakokineetikat.
Suurenenud veritsusohu tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente ravitakse samaaegselt mõnede teiste antikoagulantidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Rivaroksabaani (15 mg) ja 500 mg naprokseeni samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist veritsemisaja pikenemist ei täheldatud. Siiski võib olla inimesi, kellel farmakodünaamiline vastus väljendub tugevamalt.
Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud.
Klopidogreel (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg säilitusannus) ei näidanud farmakokineetilist koostoimet rivaroksabaaniga (15 mg), kuid teatud patsientide alarühmas täheldati veritsusaja märkimisväärset pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori tasemetega.
Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid tavaliselt suurendavad veritsusriski (vt lõik 4.4).

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) / serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)

Sarnaselt teistele antikoagulantidele, võib rivaroksabaani samaaegsel kasutamisel koos SSRI-de või SNRI-dega suureneda veritsusrisk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele. Rivaroksabaani kliinilises programmis täheldati samaaegse kasutamise korral kõigis ravirühmades arvuliselt rohkem suuri või väiksemaid kliiniliselt olulisi veritsusi.

Varfariin

Patsientide üleminekul K-vitamiini antagonistilt varfariinilt (INR 2,0…3,0) rivaroksabaanile (20 mg) või rivaroksabaanilt (20 mg) varfariinile (INR 2,0…3,0) pikenes protrombiiniaeg/INR (Neoplastin) enam kui aditiivselt (individuaalselt võidakse täheldada INR-väärtuseid kuni 12), samas kui toimed aPTT-le, Xa-faktori aktiivsuse ja endogeense trombiini potentsiaali inhibeerimisele olid aditiivsed. Kui üleminekuperioodil tahetakse analüüsida rivaroksabaani farmakodünaamilisi toimeid, saab kasutada anti-faktori Xa aktiivsust, PiCT-i ja Heptesti, sest varfariin ei mõjuta neid analüüse. Neljandal päeval pärast varfariini viimase annuse manustamist peegeldasid kõik analüüsid (sh PT, aPTT, Xa-faktori aktiivsuse ja ETP inhibeerimine) ainult rivaroksabaani toimet.
Kui soovitakse analüüsida varfariini farmakodünaamilisi toimeid üleminekuperioodil, saab kasutada INR-i mõõtmist rivaroksabaani C_{trough} ajal (24 tundi pärast rivaroksabaani võtmist), sest rivaroksabaan mõjutab seda testi sellel ajal minimaalselt.
Farmakokineetilist koostoimet varfariini ja rivaroksabaani vahel ei täheldatud.

CYP3A4 indutseerijad

Rivaroksabaani manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ligikaudu 50%-list vähenemist paralleelselt farmakodünaamiliste toimete vähenemisega. Rivaroksabaani samaaegne kasutamine teiste tugevate CYP3A4

indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna (*Hypericum perforatum*)) võib samuti põhjustada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seetõttu tuleb tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist vältida, v.a juhul, kui patsienti jälgitakse tähelepanelikult tromboosinähtude ja –sümptomite suhtes.

Teised samaaegsed ravid

Rivaroksabaani koosmanustamisel midasolaamiga (CYP3A4 substraat), digoksiiniga (P-gp substraat), atorvastatiiniga (CYP3A4 ja P-gp substraat) või omeprasooliga (prootonpumba inhibiitor) kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud. Rivaroksabaan ei inhibeeri ega indutseeri ühtegi peamist CYP-isovormi, nt CYP3A4.
Kliiniliselt olulisi koostoimed toiduga ei täheldatud (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed näitajad

Hüübimisnäitajad (nt PT, aPTT, HepTest) muutuvad vastavalt rivaroksabaani eeldatavale toimele (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna rivaroksabaani kasutamisega kaasneb potentsiaalselt kahjulik toime reproduktiivsusele ja veritsemisoht ning on tõestatud, et rivaroksabaan läbib platsentaarbarjääri, on ravimi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

Imetamine

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on rivaroksabaan vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/vältida ravi.

Fertiilsus

Rivaroksabaani toime hindamiseks inimese fertiilsusele ei ole konkreetseid uuringuid läbi viidud. Isaste ja emaste rottide fertiilsuse uuringutes toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rivaroksabaan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud sünkoopi (esinemissagedus: aeg-ajalt) ja pearinglust (esinemissagedus: sage) (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkimisel ei tohi patsient autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rivaroksabaani ohutust on hinnatud täiskasvanutel kolmeteistkümnes keskses III faasi uuringus (vt tabel 1).

Kokku said rivaroksabaani 69 608 täiskasvanud patsienti üheksateistkümnes III faasi uuringus ja 488 last kahes II faasi ja kahes III faasi uuringus.

Tabel 1. Uuritud patsientide arv, ööpäevane koguannus ja maksimaalne ravi kestus III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel

Näidustus	Patsientide arv*	Ööpäevane koguannus	Maksimaalne ravi kestus
Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehti plaaniline puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsioon	6097	10 mg	39 päeva
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	3997	10 mg	39 päeva
Süvaveenitromboos (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning nende kordumise ennetamine	6790	1…21. päev: 30 mg 22. päev ja edaspidi: 20 mg Pärast vähemalt 6 kuud: 10 mg või 20 mg	21 kuud
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	329	Kehakaalu järgi kohandatud annus, millega saavutatakse sarnane ekspositsioon, kui täiskasvanutel, keda ravitakse SVT näidustusel rivaroksabaani annusega 20 mg üks kord ööpäevas	12 kuud
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	7750	20 mg	41 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-iga/PAD-iga patsientidel	18 244	5 mg koosmanustatuna ASA-ga või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna ASA-ga	42 kuud

*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani
** Uuringust VOYAGER PAD

Rivaroksabaani saavatel patsientidel oli kõige sagedamini teada antud kõrvaltoime veritsemine (tabel 2) (vt ka lõik 4.4 allpool “Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”). Kõige sagedamini teatatud veritsused olid ninaverejooks (4,5%) ja seedetrakti hemorraagia (3,8%).

Tabel 2. Verejooksu* ja aneemia esinemissagedused rivaroksabaani saanud patsientidel kõigis lõpetatud III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel

Näidustus	Mis tahes verejooks	Aneemia
Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
Venoosse trombemboolia ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende kordumise ennetamine	23% patsientidest	1,6% patsientidest
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	39,5% patsientidest	4,6% patsientidest
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ÄKS-i järgselt	22 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	1,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-iga/PAD-iga patsientidel	6,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	0,15 juhtu 100 patsiendiaasta** kohta
	8,38 juhtu 100 patsiendiaasta kohta#	0,74 juhtu 100 patsiendiaasta kohta***,#

* Verejooksude kohta koguti andmed, nendest teatati ja neid hinnati kõigis rivaroksabaani uuringutes.
** Uuringus COMPASS on aneemia esinemissagedus väike, kuna kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.
*** Kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.
# Uuringust VOYAGER PAD

<u>Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina</u>

Allolevas tabelis 3 on kokkuvõte rivaroksabaani kasutamisel esinenud kõrvaltoimete esinemissagedusest täiskasvanutel ja lastel organsüsteemi klasside (MedDRA) ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:
väga sage (≥ 1/10)
sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)
aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
väga harv (< 1/10 000)
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 3. Kõik kõrvaltoimed, millest teatati täiskasvanud patsientidel III faasi uuringutes või turuletulekujärgse kasutamise käigus* ja lastel kahes II faasi ja kahes III faasi uuringus

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu suurenemine)[A], trombotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, sünkoop			
Silma kahjustused				
Silma hemorraagia (k.a konjunktiivi hemorraagia)				
Südame häired				
	Tahhükardia			
Vaskulaarsed häired				
Hüpotensioon, hematoom				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
Seedetrakti häired				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus[A], kõhulahtisus, oksendamine[A]	Suukuivus			

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired				
Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini taseme suurenemine, vere leelisfosfataasi taseme suurenemine[A], GGT sisalduse suurenemine[A]	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini taseme suurenemine (koos samaaegse ALAT-i suurenemisega või ilma selleta), kolestaas, hepatiit (sh hepatotsellulaarne kahjustus)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Sügelus (k.a aeg-ajalt generaliseerunud sügelus), lööve, ekhümoos, kutaanne ja subkutaanne hemorraagia	Urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, DRESS-sündroom	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
JäsemevaluPPP[A]	Hemartroos	Lihashemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhusündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia[B]), neerukahjustus (k.a kreatiniinisisalduse suurenemine veres, uurea sisalduse suurenemine veres)				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudlikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni. Antikoagulantidega seotud nefropaatia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Palavik[A], perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja asteenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem[A]		
Uuringud				
	LDH sisalduse suurenemine[A], lipaasi sisalduse suurenemine[A], amülaasi sisalduse suurenemine[A]			

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
Protseduurijärgne hemorraagia (k.a postoperatiivne aneemia ja haava hemorraagia), kontusioon, haavast väljuv sekreet[A]		Vaskulaarne pseudoaneurüsm[C]		

A: täheldatud VTE profülaktikas täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks.
B: täheldatud väga sageli SVT ja KATE ravis ning kordumise profülaktikas naistel vanuses < 55 aastat.
C: täheldatud aeg-ajalt aterotrombootiliste haigusseisundite ennetamisel ÄKS-i järgselt (pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni).
* Valitud III faasi uuringutes rakendati eelmääratud valikulist kõrvaltoimete kohta andmete kogumise meetodit. Nende uuringute andmete analüüsimisel ei täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist ega tuvastatud ühtegi uut kõrvaltoimet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Farmakoloogilise toimemehhanismi tõttu võib rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millisest koest või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määrast või ulatusest (vt lõik 4.9 “Verejooksu kontrollimine”). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskesta verejookse (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kuseteede, sh ebatavalist vaginaalset või suurenenud menstruaalverejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA–raviga. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib varjatud verejooksu kindlakstegemisel ja nähtava verejooksu kliinilise olulisuse määramisel olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsel määramisel, kui see on asjakohane. Veritsemisoht võib olla suurem teatavates patsiendirühmades, nt ravimata raske arteriaalse hüpertensiooniga ja/või samaaegselt hemostaasi mõjutavat ravi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4 "Verejooksu risk"). Menstruaalverejooks võib olla tugevam ja/või pikemaajalisem. Hemorraagilised tüsistused võivad avalduda nõrkuse, kahvatuse, pearingluse, peavalu või seletamatu paistetusena, düspnoena ja teadmata põhjusega šokina. Mõnedel juhtudel on aneemia tagajärjel täheldatud südameisheemia sümptomeid, nagu valu rindkeres või stenokardiat. Rivaroksabaani kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüpoperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus või antikoagulantidega seotud nefropaatia. Seetõttu tuleb kõikide antikoagulante saavate patsientide seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Harvadel juhtudel on teatatud kuni 1960 mg üleannustamisest. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida veritsustüsistuste või muude kõrvaltoimete tekke suhtes (vt lõik „Veritsuse

kontrollimine”). Piiratud imendumise tõttu eeldatakse raviannusest suuremate rivaroksabaani annuste juures (50 mg ja enam) nn toime lage ilma plasma keskmise ekspositsiooni edasise suurenemiseta. Saadaval on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik spetsiaalne aine alfaandeksaneet (vt alfaandeksaneedi ravimi omaduste kokkuvõtet).
Rivaroksabaani üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda aktiivsöe kasutamist.

Veritsuse kontrollimine

Kui rivaroksabaani saaval patsiendil tekib veritsustüsistus, tuleb rivaroksabaani järgmise annuse võtmine edasi lükata või ravi katkestada, nagu sobivam on. Rivaroksabaani poolväärtusaeg on ligikaudu 5…13 tundi (vt lõik 5.2). Verejooksu kontrolli alla saamine tuleb korraldada individuaalselt vastavalt hemorraagia raskusastmele ja asukohale. Vajadusel võib kasutada asjakohast sümptomaatilist ravi, nt mehaanilist kompressiooni (nt tugeva epistaksise korral), kirurgilist hemostaasi koos verejooksu kontrollimise protseduuridega, vedelikuasendust ja hemodünaamilist toetusravi, veretoodete (erütrotsüütide preparaadid või värskelt külmutatud plasma, sõltuvalt kaasnevast aneemiast või koagulopaatiast) või trombotsüütide ülekannet.
Kui ülalnimetatud meetmed ei aita verejooksu kontrolli alla saada, tuleb kaaluda kas Xa faktori inhibiitori toimet neutraliseeriva aine (alfaandeksaneet) manustamist, mis on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik või spetsiifilise prokoagulantse aine, nt protrombiinikompleksi kontsentraadi (PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentraadi (APCC) või rekombinantse VIIa faktori (r-FVIIa) manustamist. Nende ravimpreparaatide kasutamise kliiniline kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on käesoleval hetkel siiski väga piiratud. Soovitus põhineb ka piiratud mittekliinilistel andmetel. Tuleb kaaluda rekombinantse VIIa faktori annuse muutmist ja tiitrimist olenevalt verejooksu paranemisest. Suurte verejooksude puhul tuleb võimalusel (spetsialisti olemasolu korral) kaaluda konsulteerimist koagulatsioonialase eksperdiga (vt lõik 5.1).

Protamiinsulfaat ja K-vitamiin ei mõjuta eeldatavasti rivaroksabaani antikoagulantset toimet. Traneksaamhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokapronhappe ja aprotiniini rivaroksabaaniga samaaegse kasutamise kohta. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest rivaroksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsitav, kuna seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, otsesed Xa faktori inhibiitorid, ATC-kood: B01AF01.

Toimemehhanism

Rivaroksabaan on väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor suukaudse biosaadavusega. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välimised teed, inhibeerides nii trombiini moodustumist kui ka trombide tekkimist. Rivaroksabaan ei inhibeeri trombiini (aktiveeritud faktor II) ega avalda tõestatud toimet trombotsüütidele.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (PT) sõltuvalt annusest ja on tihedalt seotud kontsentratsiooni tasemetega plasmas (r-väärtus on 0,98), kui analüüsimisel kasutatakse Neoplastini. Muud reaktiivid annaksid teised tulemused. PT lugem tuleb võtta sekundites, sest INR on kalibreeritud ja valideeritud ainult kumariinide jaoks ning seda ei saa kasutada ühegi teise antikoagulandi jaoks. Suure ortopeedilise lõikusega patsientidel oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiili 2…4 tundi pärast tableti võtmist (st

maksimaalse toime ajal) vahemikus 13…25 sekundit (operatsioonieelsed algväärtused 12…15 sekundit).
Kliinilise farmakoloogia uuringus rivaroksabaani antikoagulantse toime elimineerimise kohta hinnati tervetel täiskasvanutel (n = 22) kahte tüüpi protrombiinikompleksi kontsentraadi (PCC) (3-faktoriline PCC: II, IX, X faktor ja 4-faktoriline PCC: II, VII, IX, X faktor) üksikannuse (50 RÜ/kg) manustamisel esinevaid toimeid. 3-faktoriline PCC vähendas keskmisi Neoplastin PT väärtusi 30 minuti jooksul ligikaudu 1,0 sekundi võrra; 4-faktorilise PCC puhul täheldati vähenemist ligikaudu 3,5 sekundi võrra. Samas oli 3-faktorilisel PCC-l suurem ja kiirem üldine toime endogeense trombiini taastekkele, kui 4-faktorilise PCC puhul (vt lõik 4.9).
Aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT) ja HepTest pikenevad samuti annusest sõltuvalt. Siiski ei soovitata neid kasutada rivaroksabaani farmakodünaamilise toime hindamiseks. Rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt vere hüübimisnäitajaid, kuid kliinilise näidustuse korral saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega (vt lõik 5.2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks
Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani tõhususe demonstreerimiseks venoosse trombemboolia (VTE) juhtude, st proksimaalse ja distaalse süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ennetamisel patsientidel, kellele tehakse alajäsemete suur ortopeediline lõikus. RECORD-programmis uuriti üle 9500 patsiendi (7050 patsienti puusa täieliku asendamise lõikusega ja 2531 patsienti põlve täieliku asendamise lõikusega) kontrollrühmaga randomiseeritud topeltpimedas III faasi kliinilises uuringus.
Mitte varem kui kuus tundi pärast operatsiooni alustatud rivaroksabaani 10 mg manustamist üks kord ööpäevas võrreldi enoksapariini 40 mg manustamisega üks kord ööpäevas, alustades 12 tundi enne operatsiooni.
Kõigis kolmes III faasi uuringus (vt tabel 4) vähendas rivaroksabaan märkimisväärselt kogu-VTE määra (ükskõik milline venograafiliselt kindlaksmääratud või sümptomaatiline SVT, mittefataalne KATE ja surm) ja suurt VTE-d (proksimaalne SVT, mittefataalne KATE ja VTE-ga seotud surm), eelnevalt määratletud primaarseid ja peamist sekundaarset tõhususe tulemusnäitajat. Lisaks oli kõigis kolmes uuringus rivaroksabaanravi saavatel patsientidel sümptomaatilise VTE (sümptomaatilise SVT, mittefataalse KATE, VTE-ga seotud surma) esinemissagedus madalam võrreldes enoksapariiniga ravitavate patsientidega.
Peamine ohutuse tulemusnäitaja, suur verejooks, oli sarnase määraga nii 10 mg rivaroksabaaniga ravitavatel patsientidel kui ka 40 mg enoksapariini saavatel patsientidel.

Tabel 4. III faasi kliiniliste uuringute tulemused efektiivsuse ja ohutuse kohta

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Uuringu populat-sioon	4541 patsienti, kellele tehti puusa täieliku asendamise operatsioon			2509 patsienti, kellele tehti puusa täieliku asendamise operatsioon			2531 patsienti, kellele tehti põlve täieliku asendamise operatsioon		
Raviannus ja ravi kestus pärast lõikust	Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas 35 ± 4 päeva	Enoksapariin 40 mg üks kord ööpäevas 35 ± 4 päeva	p-väärtus	Rivarok-sabaan 10 mg üks kord ööpäevas 35 ± 4 päeva	Enoksapariin 40 mg üks kord ööpäevas 12 ± 2 päeva	p-väärtus	Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas 12 ± 2 päeva	Enoksapariin 40 mg üks kord ööpäevas 12 ± 2 päeva	p-väärtus
Kogu-VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
Suur VTE	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 ,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Sümpto-maatiline VTE	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Suured vere-jooksud	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

III faasi uuringute analüüsil kogutud andmed kinnitasid eraldi uuringutes saadud andmeid kogu-VTE, suure VTE ja sümptomaatilise VTE vähenemise kohta rivaroksabaani 10 mg üks kord ööpäevas saavatel patsientidel võrreldes enoksapariini 40 mg üks kord ööpäevas saavate patsientidega.

Lisaks III faasi uuringule RECORD osales 17 413 ulatusliku puusa või põlve ortopeedilise lõikuse läbinud patsienti müügiloa saamise järgses mitte-sekkuvas avatud kohortuuringus (XAMOS), kus tegeliku elu tingimustes võrreldi rivaroksabaani teiste tromboosiprofülaktiliste farmakoloogiliste ravidega (standardravi). Sümptomaatilist VTE-d esines 57 (0,6%) rivaroksabaani rühma (n = 8778) patsiendil ja 88 (1,0%) standardravi rühma (n = 8635; HR 0,63; 95% CI 0,43…0,91; ohutusrühm) patsiendil. Suuri verejookse esines 35 (0,4%) rivaroksabaani rühma patsiendil ja 29 (0,3%) standardravi patsiendil (HR 1,10; 95% CI 0,67…1,80). Seega tulemused ei erinenud kesksete randomiseeritud uuringute tulemustest.

SVT ning KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamine
Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks ägeda SVT ja KATE esialgsel ja jätkuval ravil ning nende kordumise ennetamisel.
Neljas randomiseeritud kontrollrühmaga III faasi kliinilises uuringus (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ja Einstein Choice) uuriti rohkem kui 12 800 patsienti ning lisaks analüüsiti Einstein DVT ja Einstein PE uuringute eelnevalt kindlaks määratud koondandmeid. Üldine ravikestus oli kõigis uuringutes kombineeritult kuni 21 kuud.

Uuringus Einstein DVT uuriti ägedat SVT-d põdeva 3449 patsiendi SVT ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist (uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines sümptomaatiline KATE). Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3, 6 või 12 kuud.
Ägeda SVT ravi esimesel kolmel nädalal manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

Uuringus Einstein PE uuriti KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist 4832-l patsiendil, kellel oli äge KATE. Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3, 6 või 12 kuud.

Ägeda KATE esialgseks raviks manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

Nii Einstein DVT kui ka Einstein PE uuringus koosnes võrdlus-raviskeem enoksapariini manustamisest vähemalt viie päeva vältel kombinatsioonis VKA-ga, kuni PT/INR jõudis ravivahemikku (≥ 2,0). Ravi jätkus VKA-ga, mille annus kohandati PT/INR-i väärtuste hoidmiseks ravivahemikus 2,0…3,0.

Uuringus Einstein Extension uuriti SVT või KATE-ga 1197 patsiendil korduva SVT ja KATE ennetamist. Patsientidel, kes olid lõpetanud 6 kuni 12 kuud kestva venoosse trombemboolia ravi, kestis sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust ravi lisaks 6 või 12 kuud. 20 mg üks kord ööpäevas manustatavat rivaroksabaani võrreldi platseeboga.

Uuringutes Einstein DVT, Einstein PE ja Einstein Extension kasutati ühesuguseid eelnevalt fikseeritud esmaseid ja teiseseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE komposiidina. Teisest efektiivsuse tulemusnäitajat määratleti korduva SVT, mittefataalse KATE ja mis tahes põhjusel suremuse komposiidina.

Uuringus Einstein Choice uuriti 3396-l sümptomaatilise SVT ja/või KATE diagnoosiga 6…12-kuulise antikoagulantravi lõpetanud patsiendil fataalse KATE või mittefataalse sümptomaatilise korduva SVT või KATE ennetamist. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellele oli näidustatud jätkuv antikoagulantravi terapeutilises annuses. Ravi kestus oli sõltuvalt individuaalsest randomiseerimise kuupäevast kuni 12 kuud (mediaan 351 päeva). Rivaroksabaani annust 20 mg üks kord ööpäevas ja rivaroksabaani annust 10 mg üks kord ööpäevas võrreldi atsetüülsalitsüülhappe annusega 100 mg üks kord ööpäevas.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE komposiidina.

Uuringus Einstein DVT (vt tabel 5) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja poolest samaväärne enoksapariin/VKA-ga ($p < 0,0001$ (samaväärsuse test); riskitiheduste suhe (HR): 0,680 (0,443…1,042), $p = 0,076$ (paremuse test)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,67 (95% CI: 0,47…0,95), nominaalse p-väärtusega $p = 0,027$) rivaroksabaani kasuks. INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 60,3% keskmisest ravil oldud 189-st päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 55,4%, 60,1% ning 62,8% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2,0…3,0 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,932$ koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI: 0,35…1,35).

Esinemissagedused esmase ohutuse tulemusnäitaja (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) ja ka teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) kohta olid mõlemas ravirühmas sarnased.

Tabel 5. III faasi uuringu Einstein DVT efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	3449 patsienti sümptomaatilise ägeda süvaveenitromboosiga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan[a)] 3, 6 või 12 kuud N = 1731	Enoksapariin/VKA[b)] 3, 6 või 12 kuud N = 1718
Sümptomaatiline korduv VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Sümptomaatiline korduv KATE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Sümptomaatiline korduv SVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	1 (0,1%)	0
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Suured verejooksud	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le
* p < 0,0001 (samaväärsus eelnevalt HR 2,0 suhtes); HR 0,680 (0,443…1,042), p = 0,076 (paremus)

Uuringus Einstein PE (vt tabel 6) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas samaväärne enoksapariini/VKA-ga (p = 0,0026 (samaväärsuse test); HR: 1,123 (0,749...1,684)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,849 ((95% CI: 0,633…1,139), nominaalse p-väärtusega p = 0,275). INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 63% keskmisest ravil oldud 215-st päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 57%, 62% ning 65% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2…3 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist (p = 0,082 koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI: 0,277…1,484).

Esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) esinemissagedused oli rivaroksabaani ravirühmas veidi madalamad (10,3% (249/2412)) kui enoksapariini/VKA ravirühmas (11,4% (247/2405)). Teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani rühmas madalam (1,1% (26/2412)) kui enoksapariini/VKA rühmas (2,2% (52/2405)), riskitiheduste suhtega 0,493 (95% CI: 0,308...0,789).

Tabel 6. III faasi uuringu Einstein PE efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	4832 patsienti sümptomaatilise ägeda KATE-ga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan[a)] 3, 6 või 12 kuud N = 2419	Enoksapariin/VKA[b)] 3, 6 või 12 kuud N = 2413
Sümptomaatiline korduv VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv KATE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Sümptomaatiline korduv SVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	0	2 (< 0,1%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Suured verejooksud	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le
* p < 0,0026 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 1,123 (0,749…1,684)

Uuringute Einstein DVT ja PE tulemuste põhjal teostati eelnevalt määratletud koondanalüüs (vt tabel 7).

Tabel 7. III faasi uuringute Einstein DVT ja Einstein PE koondanalüüsi efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	8281 patsienti sümptomaatilise ägeda SVT või KATE-ga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan[a)] 3, 6 või 12 kuud N = 4150	Enoksapariin/VKA[b)] 3, 6 või 12 kuud N = 4131
Sümptomaatiline korduv VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Sümptomaatiline korduv KATE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Sümptomaatiline korduv SVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Suured verejooksud	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le
* p < 0,0001 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 1,75 suhtes); HR: 0,886 (0,661…1,186)

Koondanalüüsi eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,771 ((95% CI: 0,614…0,967), nominaalne p-väärtus

p = 0,0244).

Uuringus Einstein Extension (vt tabel 8) oli rivaroksabaan platseebost parem nii esmaste kui ka teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate osas. Esmase ohutuse tulemusnäitaja osas (suured verejooksud) oli juhtude esinemissagedus platseeboga võrreldes arvuliselt mitteoluliselt suurem patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas. Teisese ohutuse tulemusnäitaja osas (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) oli esinemissagedus võrreldes platseeboga suurem patsientidel, keda raviti 20 mg rivaroksabaaniga üks kord ööpäevas.

Tabel 8. III faasi uuringu Einstein Extension efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	1197 patsienti jätkuva ravi ja korduva venoosse trombemboolia ennetamisega	
Raviannus ja ravi kestus	Rivaroksabaan[a)] 6 või 12 kuud N = 602	Platseebo 6 või 12 kuud N = 594
Sümptomaatiline korduv VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Sümptomaatiline korduv KATE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Sümptomaatiline korduv SVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fataalne KATE /surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Suured verejooksud	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas
* p < 0,0001 (paremus), HR 0,185 (0,087…0,393)

Esmase efektiivsusalase tulemusnäitaja poolest oli rivaroksabaan 20 mg ja rivaroksabaan 10 mg annus uuringus Einstein Choice (vt tabel 9) parem võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutusalase tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaan 20 mg (üks kord ööpäevas) ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnane atsetüülsalitsüülhappe 100 mg annusega.

Tabel 9: III faasi uuringu Einstein Choice efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	3396 patsiendil venoosse trombemboolia kordumise jätkuv ennetamine		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas N = 1107	Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas N = 1127	ASA 100 mg üks kord ööpäevas N = 1131
Ravikestuse mediaan [interkvartiilne vahemik]	349 [189…362] päeva	353 [190…362] päeva	350 [186…362] päeva
Sümptomaatiline korduv VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Sümptomaatiline korduv KATE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Sümptomaatiline korduv SVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fataalne KATE / surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)

Sümptomaatiline korduv VTE, müokardiinfarkt, insult või mitte-KNS süsteemne emboolia	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Suured verejooksud	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv VTE või suur verejooks (kliiniline kasu)	23 (2,1%)PPP^{+}	17 (1,5%)PPP^{++}	53 (4,7%)

* p < 0,001 (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20…0,59)
** p < 001 (paremus) rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,26 (0,14…0,47)
PPP^{+} PPPrivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,44 (0,27…0,71), p = 0,0009 (nominaalne)
PPP^{++}PPP rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,32 (0,18…0,55), p < 0,0001 (nominaalne)

Lisaks III faasi uuringute programmile EINSTEIN, viidi läbi ka prospektiivne mittesekkuv avatud kohortuuring (XALIA), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh korduv VTE, suured verejooksud ja surm) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 5142 ägeda süvaveenitromboosiga patsienti, kellel uuriti kliinilises tavapraktikas rivaroksabaani pikaajalise kasutamise ohutust võrrelduna standardse antikoagulantraviga. Suurte verejooksude, korduva VTE ja surma (mis tahes põhjusel) esinemissagedused olid vastavalt 0,7%, 1,4% ja 0,5%.
Erinevate ravirühmade patsientide uuringueelsed näitajad ei olnud sarnased. Ravirühmadevahelisi erinevusi esines sh vanuse, vähkkasvaja olemasolu ning neerufunktsiooni kahjustuse osas. Uuringueelsete erinevuste kohandamiseks kasutati eelnevalt määratletud tõenäosusel põhinevat stratifitseeritud analüüsi, kuid sellest hoolimata võisid segavad faktorid siiski uuringu tulemusi mõjutada. Kohandatud riskitiheduste suhted rivaroksabaani ja standardravi võrdluses olid järgmised: suured verejooksud 0,77 (95% CI 0,40…1,50), korduv VTE 0,91 (95% CI 0,54…1,54), surm (mis tahes põhjusel) 0,51 (95% CI 0,24…1,07).
Need kliinilises tavapraktikas saadud tulemused on kooskõlas ravimi ohutusprofiiliga sellel näidustusel.

Müügiloa saamise järgsesse mittesekkuvasse uuringusse oli kaasatud neljast riigist enam kui 40 000 patsienti (vähkkasvaja diagnoosita anamneesis), kes said SVT ja KATE raviks või taastekke ennetamiseks rivaroksabaani. Patsiendi hospitaliseerimist vajanud sümptomaatilise/kliiniliselt väljendunud VTE ja teiste trombembooliate esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli vahemikus 0,64 (95% CI 0,40…0,97) Ühendkuningriigis kuni 2,30 (95% CI 2,11…2,51) Saksamaal.
Hospitaliseerimist vajanud veritsuste esinemissagedused 100 patsiendiaasta kohta olid järgmised: intrakraniaalne veritsus 0,31 (95% CI 0,23…0,42); seedetrakti veritsus 0,89 (95% CI 0,67…1,17); urogenitaalne veritsus 0,44 (95% CI 0,26…0,74); teised veritsused 0,41 (95% CI 0,31…0,54).

<u>Kõrge riskiga antifosfolipiidsündroomiga patsiendid, kellel kõik kolm näitajat on positiivsed</u>

Uurija sponsoreeritud avatud mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus, milles tulemusnäitajat hinnati pimendatult, võrreldi rivaroksabaani ja varfariini kasutamist kõrge tromboosiriskiga antifosfolipiidsündroomi diagnoosiga patsientidel (anamneesis tromboos), kellel kõik kolm antifosfolipiidsündroomi näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) olid positiivsed. Pärast 120 patsiendi kaasamist lõpetati uuring ennetähtaegselt, kuna rivaroksabaani rühmas esines liiga palju tüsistusi. Keskmine jälgimisperiood oli 569 päeva. 59 patsienti randomiseeriti saama 20 mg rivaroksabaani (15 mg patsientidele kreatiniini kliirensiga (CrCl) < 50 ml/min) ja 61 patsienti varfariini (INR 2,0…3,0). Rivaroksabaani ravirühmas esines trombembooliat 12% patsientidest (4 isheemilist insulti ja 3 müokardiinfarkti), varfariini rühma

randomiseeritud patsientidel trombembooliast ei teatatud. Suuri verejookse esines rivaroksabaani rühmas 4 patsiendil (7%) ja varfariini rühmas 2 patsiendil (3%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rivaroksabaani sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta trombemboolia ärahoidmise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivaroksabaan imendub kiiresti; maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 2…4 tundi pärast tableti sissevõtmist.
Rivaroksabaan imendub suukaudselt võetuna peaaegu täielikult ja suukaudne biosaadavus on 2,5 mg ja 10 mg tabletiannuse korral suur (80…100%) ega olene tühjast või täis kõhust. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg annuse AUC-d ega C_{max}-i. Rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Rivaroksabaani farmakokineetika on kuni annuseni umbes 15 mg üks kord päevas enam-vähem lineaarne. Suurematel annustel on rivaroksabaani imendumine piiratud lahustuvusega, annuse suurenedes vähenevad biosaadavus ja imendumismäär. Tühja kõhuga on see märgatavam kui täis kõhuga. Rivaroksabaani farmakokineetiliste omaduste variaablus on mõõdukas, indiviididevahelise varieerumisega (CV %) vahemikus 30…40%, välja arvatud operatsioonipäeval ja sellele järgneval päeval, mil ekspositsiooni varieeruvus on suur (70%). Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja C_{max}–i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole proksimaalses osas. Plasmasisaldus väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas või ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist maost kaugemale, sest see võib põhjustada rivaroksabaani imendumise ja plasmasisalduse vähenemist.
Võrdluses terve tableti manustamisega oli 20 mg rivaroksabaani biosaadavus (AUC ja C_{max}) võrreldav nii õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maosondi kaudu manustatuna, millele järgnes vedela toidu söömine. Arvestades rivaroksabaani ennustatavat annusest sõltuvat farmakokineetilist profiili, kehtivad käesolevast uuringust saadud biosaadavuse tulemused tõenäoliselt ka rivaroksabaani väiksemate annuste kohta.

Jaotumine

Inimestel on seondumine plasmavalkudega suur – ligikaudu 92...95% ja peamiseks seondumiskomponendiks on seerumi albumiin. Jaotusruumala on mõõdukas, V_{ss} on ligikaudu 50 liitrit.

Biotransformatsioon ja eritumine

Ligikaudu 2/3 manustatud rivaroksabaani annusest laguneb metabolismi käigus ning pool sellest elimineeritakse seejärel neerude kaudu ja ülejäänud pool roojaga. 1/3 manustatud rivaroksabaani annusest eritub otse muutumatul kujul, peamiselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel neerude kaudu uriiniga.
Rivaroksabaan metaboliseerub CYP3A4, CYP2J2 ja CYP-sõltumatute mehhanismide kaudu. Morfolinoonrühma oksüdatiivne lõhustamine ja amiidsidemete hüdrolüüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja Bcrp (rinnavähi resistentne valk) substraat.
Muutumatul kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenoosset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5...9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11...13 tundi.

Erirühmad

Sugu
Mees- ja naissoost patsientidel kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetilistes ja farmakodünaamilistes parameetrites ei esinenud.

Eakad
Eakatel patsientidel ilmnesid võrreldes nooremate patsientidega kõrgemad plasmakontsentratsioonid, kusjuures AUC keskmised väärtused olid ligikaudu 1,5-korda kõrgemad peamiselt vähenenud (näiva) kogukliirensi ja renaalse kliirensi tõttu. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Erinevad kehakaalu kategooriad
Äärmuslikud kehakaalu väärtused (< 50 kg või > 120 kg) mõjutasid rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vaid vähesel määral (vähem kui 25%). Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Erinevused etniliste gruppide vahel
Rivaroksabaani farmakokineetikat ja farmakodünaamikat puudutavaid kliiniliselt olulisi erinevusi patsientide erinevate etniliste gruppide (kaukaaslased, afroameeriklased, hispaanlased, jaapanlased või hiinlased) vahel ei täheldatud.

Maksakahjustus
Tsirroosi põdevatel kerge maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass A) ilmnesid ainult väikesed muutused rivaroksabaani farmakokineetikas (rivaroksabaani AUC keskmiselt 1,2-kordne suurenemine), mis oli peaaegu sarnane tervete kontrollrühmaga. Tsirroosi põdevatel mõõduka maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seondumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eliminatsioon neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.
Xa faktori aktiivsuse inhibeerimine suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 2,6 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt 2,1 korda. Mõõduka maksakahjustusega patsiendid olid rivaroksabaani suhtes tundlikumad, mille tulemusena kontsentratsiooni ja protrombiiniaja farmakodünaamiline ja farmakokineetiline kõver oli järsem. Rivaroksabaan on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus
Kreatiniini kliirensi mõõtmistulemused näitasid rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel tõusis rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-kordselt. Farmakodünaamiliste toimete vastav suurenemine oli rohkem väljendunud. Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel suurenes Xa faktori aktiivsuse üldine inhibeerimine vastavalt 1,5; 1,9 ja 2,0 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt vastavalt 1,3; 2,2 ja 2,4 korda. Patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min, andmed puuduvad. Plasmavalkudega ulatusliku seondumise tõttu eeldatakse, et rivaroksabaan ei ole dialüüsitav. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole ravimit soovitatav kasutada. Patsientidel kreatiniini kliirensiga 15…29 ml/min, tuleb rivaroksabaani kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Patsientide farmakokineetilised andmed

Patsientidel, kes said rivaroksabaani 10 mg üks kord päevas VTE ennetamiseks oli kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (ennustatav intervall 90%) 2…4 tundi pärast annust (näitab ligikaudset maksimaalset ja minimaalset kontsentratsiooni annustamisintervalli ajal) 101 mikrogrammi/l (7…273 mikrogrammi/l) ja 24 tundi pärast annust vastavalt 14 mikrogrammi/l (4…51 mikrogrammi/l).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5…30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini E_{max} mudel. PT puhul kirjeldas andmeid üldjuhul kõige paremini lineaarse sirglõigu mudel. Kalle erines oluliselt olenevalt kasutatud PT reaktiivist. Neoplastin PT kasutamisel oli PT ravi algul ligikaudu 13 s ja kalle ligikaudu 3…4 s (100 µg/l). II ja III faasi farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste analüüside tulemused olid kooskõlas tervetel uuringus osalejatel määratud andmetega. Patsientide ravi alguse Xa faktori ja PT tasemeid mõjutas operatsioon, kuna operatsioonijärgsel päeval ja püsikontsentratsiooni korral oli kontsentratsiooni ja PT kalle erinev.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat VTE esmase preventsiooni näidustusel ei ole tõestatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid põhiliselt põhjustatud rivaroksabaani ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest. Rottidel tõusid kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel IgG ja IgA tasemed vereplasmas.
Toimet isaste või emaste rottide fertiilsusele ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, mis on seotud rivaroksabaani farmakoloogilise toimemehhanismiga (nt hemorraagilised tüsistused). Kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul esines embrüo/loote toksilisust (implantatsioonijärgne kaotus, luustumise aeglustumine/kiirenemine, rohked heledad maksaplekid) ja tavaliste väärarengute sagenemist ning platsenta muutusi. Rottide sünnieelses ja -järgses uuringus täheldati järglaste elujõulisuse vähenemist annustel, mis olid emasloomadele toksilised.

6 FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos (E468)
naatriumlaurüülsulfaat (E487)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
magneesiumstearaat (E572)

Polümeerikate

makrogool 4000 (E1521)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Purustatud tabletid
Rivaroksabaani purustatud tabletid on stabiilsed vees ja õunapürees kuni 4 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/alumiiniumblistrid 5, 10, 14, 28, 30, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavates karpides või üheannuselised perforeeritud blistrid 10 x 1 või 100 x 1 tabletti sisaldavates karpides.
Valge läbipaistmatu lastekindla polüpropüleenkorgi ja isoleerkihiga HDPE-pudel. Pakend sisaldab 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.
Valge läbipaistmatu keeratava polüpropüleenkorgi ja isoleerkihiga HDPE-pudel. Pakend sisaldab 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tablettide purustamine
Rivaroksabaani tablette võib purustada ja segada 50 ml vees ning manustada nasogastraalsondi või maosondiga, kui on eelnevalt kontrollitud sondi paigutust maos. Seejärel tuleb sondi veega loputada. Kuna rivaroksabaani imendumine sõltub toimeaine vabanemise kohast, tuleb vältida rivaroksabaani manustamist maost kaugemale, sest see võib väheneda imendumist ja ravimi ekspositsiooni. Pärast 10 mg tableti manustamist ei ole enteraalne toitmine vajalik.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

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

8 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/012-023

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2020

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2 KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rivaroksabaani (*rivaroxabanum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20,920 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3 RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Punast värvi, ümmargused, kaksikkumerad ligikaudu 5,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „IL” ja teisel küljel „2”.

4 KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või mitme riskiteguriga, nagu südame paispuudulikkus, hüpertensioon, vanus ≥ 75 aastat, suhkurtõbi, eelnev insult või mööduv isheemiline atakk.

Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine täiskasvanutel (hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE patsiendid vt lõik 4.4).

Lapsed
Venoosse trombemboolia (VTE) ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel kehakaaluga 30…50 kg, pärast vähemalt 5-päevast esialgset parenteraalset ravi antikoagulantidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanutel
Soovitatav annus on 20 mg üks kord ööpäevas, mis on ka soovitatav maksimaalne annus.

Ravi Rivaroxaban Accord’iga tuleks jätkata pikaajaliselt, tingimusel, et insuldi ja süsteemse emboolia ennetamise kasu kaalub üles veritsusohu (vt lõik 4.4).

Kui annuse võtmine jääb vahele, peab patsient võtma Rivaroxaban Accord’i kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord ööpäevas vastavalt soovitustele. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust samal päeval kahekordistada.

SVT ravi, KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamine täiskasvanutel
Ägeda SVT või KATE esialgse ravi soovitatav annus on 15 mg kaks korda ööpäevas esimesel kolmel nädalal, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas ravi jätkamiseks ja korduva SVT ning KATE ennetamiseks.

Patsientidel, kellel on mööduvate oluliste riskitegurite (st hiljutine suur operatsioon või trauma) poolt põhjustatud SVT või KATE, tuleb kaaluda lühiajalist ravi (vähemalt 3 kuud). Pikemaajalist ravi tuleb kaaluda juhul, kui SVT või KATE põhjuseks ei ole mööduvad olulised riskifaktorid, idiopaatilise SVT või KATE puhul või kui patsiendil on varasemalt esinenud korduv SVT või KATE.

Kui on näidustatud SVT ja KATE kordumise pikaajalisem ennetamine (pärast vähemalt 6-kuulist SVT või KATE ravi), on soovitatavaks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel on suur risk SVT või KATE kordumiseks (nt tüsistunud kaasuvate haigustega patsiendid või juhul, kui patsiendil on tekkinud pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas korduv SVT või KATE), tuleb kaaluda rivaroksabaani annust 20 mg üks kord ööpäevas.

Ravi kestus ja annus tuleb määrata individuaalselt pärast ravist saadava kasu hoolikat hindamist võrdluses veritsusohuga (vt lõik 4.4).

	Ajavahemik	Annustamisskeem	Ööpäevane koguannus
Korduva SVT ja KATE ravi ja ennetamine	1…21. päev	15 mg kaks korda ööpäevas	30 mg
	22. päev ja edaspidi	20 mg üks kord ööpäevas	20 mg
SVT ja KATE kordumise ennetamine	Pärast vähemalt 6-kuulist SVT või KATE ravi	10 mg üks kord ööpäevas või 20 mg üks kord ööpäevas	10 mg või 20 mg

SVT/KATE raviks on saadaval ka Rivaroxaban Accord'i alustuspakend ravi esimeseks 4 nädalaks, mis hõlbustab annustamise üleminekut pärast 21. päeva 15 mg-lt 20 mg-le.

Kui annus jääb võtmata 15 mg kaks korda ööpäevas ravifaasis (1…21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Accord'i kohe, et tagada rivaroksabaani ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraga võtta kaks 15 mg tabletti. Patsient peab järgmisel päeval jätkama ravimi võtmist tavapäraselt 15 mg kaks korda ööpäevas vastavalt soovitustele.

Kui annuse ääb võtmata üks kord ööpäevas ravifaasis, peab patsient võtma Rivaroxaban Accord'i kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord ööpäevas vastavalt soovitustele. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust samal päeval kahekordistada.

VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel ja noorukitel
Lastel ja alla 18-aastastel noorukitel tuleb alustada ravi Rivaroxaban Accord'iga pärast vähemalt 5-päevast esmast parenteraalset ravi antikoagulantidega (vt lõik 5.1).

Laste ja noorukite annused arvutatakse kehakaalu põhjal.
- <u>Kehakaal 30…50 kg:</u>
  soovitatav rivaroksabaani annus on 15 mg üks kord ööpäevas. See on maksimaalne ööpäevane annus.
- <u>Kehakaal 50 kg või rohkem:</u>
  soovitatav rivaroksabaani annus on 20 mg üks kord ööpäevas. See on maksimaalne ööpäevane annus.
- Alla 30 kg kehakaaluga patsientide kohta tuleb vaadata teiste turul olevate rivaroksabaani suukaudse suspensiooni graanulite ravimite omadustete kokkuvõtteid.

Tagamaks raviannuse toime säilimist tuleb regulaarselt jälgida lapse kehakaalu ja üle vaadata määratud annus. Annust võib kohandada vaid kehakaalu muutuse alusel. Lastel ja noorukitel peab ravi kestma vähemalt 3 kuud. Kliinilise vajaduse korral võib ravi pikendada kuni 12 kuuni. Puuduvad andmed, mis toetaksid annuse vähendamist lastel pärast 6 kuud kestnud ravi. Pärast 3-kuulist ravi tuleb individuaalselt hinnata raviga jätkamise kasu ja riske, võttes arvesse tromboosi taastekkimise riski võrdluses võimaliku veritsusohuga.

Kui annuse võtmine jääb vahele, tuleb see võtta niipea kui võimalik, kuid ainult samal päeval. Kui see ei ole võimalik, tuleb jätta annus vahele ja jätkata järgmisel päeval tableti võtmist nagu varem. Patsient ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) rivaroksabaanile

- Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine:
  ravi VKA-dega tuleb lõpetada ja Rivaroxaban Accord'iga ravi tuleb alustada siis, kui rahvusvaheline standardsuhe (*International Normalised Ratio,* INR) on ≤ 3,0.
- SVT ja KATE ravi ja ja nende taastekke ennetamine täiskasvanutel ning VTE ravi ja selle taastekke ennetamine lastel:
  ravi VKA-dega tuleb lõpetada ja Rivaroxaban Accord'iga ravi tuleb alustada siis, kui INR on ≤ 2,5.

Patsientidel, kes lähevad VKA-delt üle rivaroksabaanile, suurenevad INR-väärtused ebatõeselt pärast rivaroksabaani võtmist. INR ei sobi rivaroksabaani antikoagulantse toime mõõtmiseks ning seetõttu ei tohiks seda kasutada (vt lõik 4.5).

Üleminek rivaroksabaanilt K-vitamiini antagonistidele (VKA)

Üleminekul rivaroksabaanilt VKA-le võib esineda ebapiisav antikoagulatsioon. Üleminekul mistahes alternatiivsele antikoagulandile tuleb tagada pidev piisav antikoagulatsioon. Tuleb märkida, et rivaroksabaan võib soodustada INR-väärtuse suurenemist.
Patsientidele, kes lähevad rivaroksabaanilt üle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on ≥ 2,0.
Üleminekuperioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii rivaroksabaani kui ka VKA-d, ei tohi INRi määrata enne 24 tunni möödumist eelmise rivaroksabaani annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne rivaroksabaani järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Accord'i võtmine on lõpetatud, võib INRi usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Lapsed

Lapsed, kes lähevad Rivaroxaban Accord'ilt üle VKA-le, peavad jätkama Rivaroxaban Accord'i manustamist 48 tunni jooksul pärast esimest VKA annust. Pärast 2-päevast koosmanustamist peab enne Rivaroxaban Accord'i järgmise annuse võtmist tegema INR analüüsi. Rivaroxaban Accord'i ja VKA koosmanustamist soovitatakse jätkata, kuni INR on ≥ 2,0. Kui Rivaroxaban Accord'i võtmine on lõpetatud, saab INR-i usaldusväärselt määrata pärast 24 tunni möödumist viimase annuse võtmisest (vt eespool ja lõik 4.5).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt rivaroksabaanile

Täiskasvanud patsiendid ja lapsed, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama rivaroksabaaniga 0…2 tundi enne parenteraalse ravimi (nt madalmolekulaarse hepariini) järgmist plaanilist manustamist või pidevalt manustatava parenteraalse ravimi (nt intravenoosne fraktsioneerimata hepariin) kasutamise lõpetamise ajal.

Üleminek rivaroksabaanilt parenteraalsetele antikoagulantidele

Rivaroxaban Accord'i manustamine tuleb lõpetada ja parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, mil tulnuks võtta rivaroksabaani järgmine annus.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus
Täiskasvanud:
Piiratud kliinilised andmed raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) patsientidel näitavad rivaroksabaani oluliselt suurenenud plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb nendel patsientidel Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega. Ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Mõõduka (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) patsientidele kohalduvad järgmised annustamissoovitused.

- Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia, on soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

- SVT raviks, KATE raviks ja korduva SVT ning KATE ennetamiseks tuleb patsiente esimesed kolm nädalat ravida annusega 15 mg kaks korda ööpäevas.
  Seejärel, kui soovitatav annus on 20 mg üks kord ööpäevas, tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-lt üks kord ööpäevas 15 mg-le üks kord ööpäevas juhul, kui patsiendi hinnatud veritsusrisk kaalub üles SVT ja KATE kordumise riski. 15 mg kasutamise soovitus põhineb farmakokineetilisel modelleerimisel, sellise kliinilise seisundi korral ei ole seda uuritud (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).
  Kui soovitatav annus on 10 mg ööpäevas, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed:
- Kerge neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 50…80 ml/min/1,73 m^2) lapsed ja noorukid: tuginedes täiskasvanute ja laste (piiratud hulgal) kohta kogutud andmetele ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).
- Mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m^2) lapsed ja noorukid: Rivaroxaban Accord'i manustamine ei ole soovitatav, sest vastavad kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus
Rivaroxaban Accord on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Maksafunktsiooni kahjustusega laste kohta kliinilised andmed puuduvad.

Eakad
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kehakaal
Annuse kohandamine täiskasvanutel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).
Lastel määratakse annus kehakaalu põhjal.

Sugu
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kardioversioonile suunatud patsiendid
Ravi Rivaroxaban Accord'iga tohib alustada või jätkata patsientidel, kes võivad vajada kardioversiooni.

Transösofageaalse ehhokardiograafia abil läbi viidud kardioversiooni korral tuleb piisava antikoagulatsiooni tagamiseks varem antikoagulantravi mitte saanud patsientidel alustada ravi Rivaroxaban Accord'iga vähemalt 4 tundi enne kardioversiooni (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Enne

kardioversiooni alustamist tuleb kõigi patsientide puhul veenduda, et nad on võtnud Rivaroxaban Accord'i vastavalt ettekirjutustele. Ravi alustamise ja kestuse määramisel tuleb arvestada kardioversioonile suunatud patsientide antikoagulantravi kehtivate juhenditega.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kellele tehakse perkutaanne koronaarinterventsioon (percutaneous coronary intervention, PCI) koos stendi paigaldamisega
Kogemusi, kus mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kes vajavad suukaudseid antikoagulante ning kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega, saavad lisaks P2Y12 inhibiitorile vähendatud annuses 15 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas (või mõõduka neerukahjustusega patsiendid kreatiniini kliirensiga 30…49 ml/min 10 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas) maksimaalselt 12 kuu jooksul, on piiratud hulgal (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed
Rivaroxaban Accord'iohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks 0…18-aastastel lastel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia. Vastavad andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Rivaroxaban Accord'i kasutada alla 18-aastastel lastel muudel näidustustel kui VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine.

Manustamisviis

Täiskasvanud
Rivaroxaban Accord on suukaudseks manustamiseks.
Tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

Tablettide purustamine
Patsientide jaoks, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, võib Rivaroxaban Accord'i tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast purustatud Rivaroxaban Accord'i 15 mg või 20 mg õhukese polümeerikattega tablettide manustamist tuleb kohe süüa.
Purustatud Rivaroxaban Accord'i tabletti võib manustada ka maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

Lapsed ja noorukid kehakaaluga 30…50 kg
Rivaroxaban Accord on suukaudseks manustamiseks.
Patsientidele tuleb soovitada neelata tablett alla koos vedelikuga, söömise ajal (vt lõik 5.2). Tablette tuleb võtta ligikaudu 24-tunniste vahedega.

Juhul kui patsient sülitab/öögib annuse kohe välja või oksendab 30 minuti jooksul pärast annuse manustamist, tuleb anda uus annus. Kui patsient oksendab hiljem kui 30 minutit pärast annuse manustamist, ei tohi uut annust manustada, järgmine annus tuleb võtta tavapärasel ajal.

Tabletti ei tohi annuse jagamiseks poolitada.

Tablettide purustamine
Patsientidel, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, tuleb kasutada rivaroksabaani suukaudse suspensiooni graanuleid. Kui patsiendile on määratud rivaroksabaani 15 mg annus ja suukaudne suspensioon ei ole kohe saadaval, võib 15 mg või 20 mg tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Purustatud tableti võib manustada nasogastraal- või maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge verejooks.

Kahjustused või seisundid, mille puhul peetakse veritsusriski märkimisväärseks. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge veritsusriskiga pahaloomulise kasvaja esinemine;

hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju-, lülisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariksid; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonkonna häired.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, dalteparin jne), hepariini derivaatide (fondapariinuks jne), suukaudsete antikoagulantidega (varfariin, dabigatraaneteksilaat, apiksabaan jne) välja arvatud antikoagulantravi vahetamise eritingimustes (vt lõik 4.2) või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annuses, mis on vajalik tagamaks tsentraalse veeni- või arterikateetri avatus (vt lõik 4.5).

Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusrisk, sh tsirroosiga patsiendid, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 5.2).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav kliiniline jälgimine antikoagulatsioonravi tavade kohaselt.

Verejooksu risk

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Accord'i võtvaid patsiente jälgida hoolikalt veritsusnähtude esinemise suhtes. Suurenenud veritsusriskiga seisundite puhul tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Accord'i manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskesta verejookse (nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kuseteede, sh ebatavalist vaginaalset või suurenenud menstruaalverejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA–raviga. Seega, lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti asjakohasest laboratoorsest määramisest varjatud veritsuse kindlakstegemisel ja nähtava veritsuse kliinilise olulisuse määramisel.

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal suureneb veritsemisoht. Neid patsiente tuleb pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8).
Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

Kuigi rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni, saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega. See võib osutuda vajalikuks erandjuhtudel, kui rivaroksabaani plasmataseme väärtus on oluline info kliiniliste otsuste tegemisel, nt üleannustamise ja erakorralise operatsiooni puhul (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Lapsed
KNS infektsiooniga laste kohta, kellel on aju venoossete siinuste ja veenide tromboos, on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.1). Enne rivaroksabaaniga ravi alustamist ja ravi ajal tuleb hoolikalt hinnata veritsusriski.

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) täiskasvanud patsientidel võib rivaroksabaani plasmakontsentratsioon märkimisväärselt suureneda (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15…29 ml/min, tuleb Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rivaroxaban Accord'i tuleb kasutada ettevaatusega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi ravimeid, mis suurendavad rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).
Kliiniliste andmete puudumise tõttu ei soovitata Rivaroxaban Accord'i kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m^2) lastel ja noorukitel.

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Accord'i ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega (näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir). Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid ning võivad seetõttu suurendada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral (keskmiselt 2,6 korda), mis võib suurendada veritsusriski. Kliinilised andmed puuduvad laste kohta, kes saavad süsteemset ravi ravimitega, mis on samaaegselt nii CYP 3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt ravimeid, mis mõjutavad hemostaasi, nt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d), atsetüülsalitsüülhapet ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d) ja serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoreid (SNRI-d). Haavandilise seedetraktihaiguse riskiga patsientidel võib kaaluda asjakohast profülaktilist ravi (vt lõik 4.5).

Muud veritsemisohtu suurendavad tegurid

Nagu ka teisi tromboosivastaseid ravimeid, ei soovitata rivaroksabaani kasutada suurenenud veritsusohuga patsientidel, nt:
- kaasasündinud või omandatud veritsushaiguste korral;
- ravile allumata raske arteriaalse hüpertensiooni korral;
- ilma ägeda haavandita seedetraktihaiguse korral (nt põletikuline soolehaigus, ösofagiit, gastriit ja gastroösofageaalne reflukshaigus), mis võib põhjustada veritsustüsistusi;
- vaskulaarse retinopaatia korral;
- bronhektaasia või eelneva kopsuverejooksu korral.

Vähkkasvajaga patsiendid

Pahaloomulise haigusega patsientidel võib olla kõrgem risk veritsuse ja tromboosi tekkeks. Sõltuvalt kasvaja paiknemisest, patsiendi antineoplastilisest ravist ja haiguse staadiumist, tuleb aktiivse vähkkasvajaga patsientidel kaaluda tromboosivastase ravi individuaalset kasulikkust võrdluses veritsusriskiga. Seedetrakti või urogenitaaltrakti kasvajaid on rivaroksabaaniga ravi ajal seostatud suurenenud veritsusriskiga.
Rivaroksabaan on vastunäidustatud kõrge veritsusriskiga pahaloomulise kasvajaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Klapiproteesidega patsiendid

Rivaroksabaani ei tohi kasutada tromboosi profülaktikaks patsientidel, kellel on hiljuti paigaldatud aordiklapp kateetrikaudse asendamise protseduuriga (TAVR). Rivaroksabaani ohutust ja efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et rivaroksabaan tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Accord'iga soovitatav.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega

Kliinilised andmed on saadaval interventsionaalsest uuringust, mille peamiseks eesmärgiks oli ohutuse hindamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kellele tehakse PCI koos stendi

paigaldamisega. Efektiivsuse andmeid selle populatsiooni kohta on piiratud hulgal (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Andmed puuduvad selliste patsientide kohta, kellel on eelnevalt olnud insult/mööduv isheemiline atakk.

Hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE-ga patsiendid või patsiendid, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat

Rivaroxaban Accord ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kellele võidakse teha trombolüüs või kopsu embolektoomia, kuna rivaroksabaani ohutust ja efektiivsust ei ole selliste kliiniliste seisundite korral tõestatud.

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), sealhulgas rivaroksabaani, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja diagnoositud antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kellel kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud tromboosi kordumise juhtude suurema esinemissagedusega, võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

Spinaal-/epiduraalanesteesia või punktsioon

Neuraksiaalse anesteesia (spinaal-/epiduraalanesteesia) või spinaal-/epiduraalpunktsiooni kasutamisel on trombembooliliste tüsistuste vältimiseks tromboosivastaseid ravimeid saavatel patsientidel epiduraal- või spinaalhematoomi tekkimise oht, mis võib põhjustada pikaajalise või püsiva paralüüsi. Nende juhtude riski võib suurendada püsiepiduraalkateetri kasutamine operatsioonijärgsel perioodil või hemostaasi mõjutavate ravimite samaaegne kasutamine. Risk võib suureneda ka traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral. Patsiente tuleb sageli kontrollida neuroloogiliste häirete märkide ja sümptomite suhtes (nt tundetus või nõrkus jalgades, soolestiku või põie düsfunktsioon). Neuroloogilise häire märkamisel tuleb kiiresti panna diagnoos ja alustada ravi. Enne neuraksiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosiprofülaktikaks antikoagulante saama. Puudub kliiniline kogemus 15 mg rivaroksabaani kasutamisest nendes olukordades.
Vähendamaks rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku veritsusriski, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleb läbi viia ajal, millal rivaroksabaani antikoagulantne toime on eeldatavalt madal. Kuna ei saa öelda täpset aega, millal on iga patsiendi puhul saavutatud piisavalt madal antikoagulantne toime, tuleb selliste diagnostiliste protseduuride korral arvestada nende pakilisusega. Tuginedes üldistele farmakokineetilistele omadustele, peab enne epiduraalkateetri eemaldamist olema rivaroksabaani viimasest manustamisest möödunud vähemalt 2 poolväärtusaega, st vähemalt 18 tundi noortel täiskasvanutel ja 26 tundi eakatel patsientidel (vt lõik 5.2). Rivaroksabaani järgmise annuse võib manustada, kui kateetri eemaldamisest on möödunud vähemalt 6 tundi.
Traumaatilise punktsiooni korral tuleb rivaroksabaani manustamine lükata edasi 24 tunni võrra. Neuraksiaalse kateetri paigaldamise/eemaldamise aja kohta Rivaroxaban Accord'iga ravitavatel lastel andmed puuduvad. Sellisel juhul tuleb rivaroksabaani manustamine lõpetada ja kaaluda lühitoimelise parenteraalse antikoagulandi manustamist.

Annustamissoovitused enne ja pärast invasiivseid protseduure ning kirurgilist sekkumist

Invasiivse protseduuri või kirurgilise sekkumise vajadusel tuleb Rivaroxaban Accord 15 mg võtmine võimalusel peatada vähemalt 24 tundi enne sekkumist, arsti kliinilise hinnangu alusel.
Kui protseduuri ei ole võimalik edasi lükata, tuleb suurenenud veritsemisohtu hinnata võrdluses sekkumisvajaduse pakilisusega.

Rivaroxaban Accord'i võtmist tuleb pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist sekkumist jätkata niipea kui võimalik, eeldusel, et kliiniline seisund seda võimaldab ja raviarsti hinnangul on saavutatud piisav hemostaas (vt lõik 5.2).

Eakad

Vanuse tõustes võib verejooksu risk suureneda (vt lõik 5.2).

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh Stevens-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja DRESS-sündroomist, mis tekkisid rivaroksabaani kasutamisel (vt lõik 4.8). Oht nende reaktsioonide tekkeks on suurim ravi alguses, enamikul juhtudel ilmnesid reaktsioonid esimestel ravinädalatel. Tõsise nahalööbe (nt edasi leviv, intensiivne ja/või villiline lööve) esmasel ilmnemisel või limaskestade kahjustusega seotud teiste ülitundlikkusnähtude tekkimisel tuleb rivaroksabaaniga ravi lõpetada.

Teave abiainete kohta

Rivaroxaban Accord sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.
See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete ulatus lastel ei ole teada. Allpool esitatud andmed koostoimete kohta on saadud täiskasvanutelt, laste puhul tuleb arvestada lõigus 4.4 esitatud hoiatusi.

CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Rivaroksabaani manustamine koos ketokonasooliga (400 mg üks kord päevas) või ritonaviiriga (600 mg kaks korda ööpäevas) tõi kaasa rivaroksabaani AUC 2,6-kordse/2,5-kordse suurenemise ja rivaroksabaani keskmise C_{max}-i 1,7-kordse/1,6-kordse suurenemise koos farmakodünaamiliste toimete märkimisväärse tugevnemisega, mis võib suurendada veritsusriski. Seetõttu ei ole soovitatav rivaroksabaani kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool või HIV proteaasi inhibiitoritega. Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

Toimeained, mis inhibeerivad tugevalt vaid üht rivaroksabaani eliminatsiooniteedest, kas CYP3A4 või P-gp-d, suurendavad rivaroksabaani kontsentratsiooni vereplasmas eeldatavasti vähem. Näiteks klaritromütsiin (500 mg kaks korda ööpäevas), mida peetakse tugevaks CYP3A4 inhibiitoriks ja mõõdukaks P-gp inhibiitoriks, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC 1,5-kordset ja C_{max}-i 1,4-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed klaritromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel. (Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid: vt lõik 4.4).

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja C_{max}-i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel.
Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja C_{max}–i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel

rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja C_{max}–i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

Flukonasool (400 mg üks kord ööpäevas), mida peetakse mõõdukaks CYP3A4 inhibiitoriks, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC 1,4-kordset ja keskmise C_{max}-i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed flukonasooliga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel. (Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.4).

Kuna olemasolevad kliinilised andmed dronedarooni kohta on piiratud, tuleb selle koosmanustamist rivaroksabaaniga vältida.

Antikoagulandid

Pärast enoksapariini (40 mg üksikannus) manustamist koos rivaroksabaaniga (10 mg üksikannus) täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa toimele ilma ühegi lisatoimeta hüübimisanalüüsidele (PT, aPTT). Enoksapariin ei mõjutanud rivaroksabaani farmakokineetikat.
Suurenenud veritsusohu tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente ravitakse samaaegselt mõnede teiste antikoagulantidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Rivaroksabaani (15 mg) ja 500 mg naprokseeni samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist veritsemisaja pikenemist ei täheldatud. Siiski võib olla inimesi, kellel farmakodünaamiline vastus väljendub tugevamalt.
Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud.
Klopidogreel (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg säilitusannus) ei näidanud farmakokineetilist koostoimet rivaroksabaaniga (15 mg), kuid teatud patsientide alarühmas täheldati veritsusaja märkimisväärset pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori tasemetega.
Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid tavaliselt suurendavad veritsusriski (vt lõik 4.4).

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) / serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)

Sarnaselt teistele antikoagulantidele, võib rivaroksabaani samaaegsel kasutamisel koos SSRI-de või SNRI-dega suureneda veritsuserisk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele. Rivaroksabaani kliinilises programmis täheldati samaaegse kasutamise korral kõigis ravirühmades arvuliselt rohkem suuri või väiksemaid kliiniliselt olulisi veritsusi.

Varfariin

Patsientide üleminekul K-vitamiini antagonistilt varfariinilt (INR 2,0…3,0) rivaroksabaanile (20 mg) või rivaroksabaanilt (20 mg) varfariinile (INR 2,0…3,0) pikenes protrombiini aeg/INR (Neoplastin) enam kui aditiivselt (individuaalselt võidakse täheldada INR-väärtuseid kuni 12), samas kui toimed aPTT-le, Xa-faktori aktiivsuse ja endogeense trombiini potentsiaali inhibeerimisele olid aditiivsed. Kui üleminekuperioodil tahetakse analüüsida rivaroksabaani farmakodünaamilisi toimeid, saab kasutada anti-faktori Xa aktiivsust, PiCT-i ja Heptesti, sest varfariin ei mõjuta neid analüüse. Neljandal päeval pärast varfariini viimase annuse manustamist peegeldasid kõik analüüsid (sh PT, aPTT, Xa-faktori aktiivsuse ja ETP inhibeerimine) ainult rivaroksabaani toimet.
Kui soovitakse analüüsida varfariini farmakodünaamilisi toimeid üleminekuperioodil, saab kasutada INR-i mõõtmist rivaroksabaani C_{trough} ajal (24 tundi pärast rivaroksabaani võtmist), sest rivaroksabaan mõjutab seda testi sellel ajal minimaalselt.
Farmakokineetilist koostoimet varfariini ja rivaroksabaani vahel ei täheldatud.

CYP3A4 indutseerijad

Rivaroksabaani manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ligikaudu 50%-list vähenemist paralleelselt farmakodünaamiliste toimete vähenemisega. Rivaroksabaani samaaegne kasutamine teiste tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna (*Hypericum perforatum*)) võib samuti põhjustada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seetõttu tuleb tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist vältida, v.a juhul, kui patsienti jälgitakse tähelepanelikult tromboosinähtude ja –sümptomite suhtes.

Teised samaaegsed ravid

Rivaroksabaani koosmanustamisel midasolaamiga (CYP3A4 substraat), digoksiiniga (P-gp substraat), atorvastatiiniga (CYP3A4 ja P-gp substraat) või omeprasooliga (prootonpumba inhibiitor) kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud. Rivaroksabaan ei inhibeeri ega indutseeri ühtegi peamist CYP-isovormi, nt CYP3A4.

Laboratoorsed näitajad

Hüübimisnäitajad (nt PT, aPTT, HepTest) muutuvad vastavalt rivaroksabaani eeldatavale toimele (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna Rivaroxaban Accord'i kasutamisega kaasneb potentsiaalselt kahjulik toime reproduktiivsusele ja veritsemisoht ning on tõestatud, et rivaroksabaan läbib platsentaarbarjääri, on ravimi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

Imetamine

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on Rivaroxaban Accord vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/vältida ravi.

Fertiilsus

Rivaroksabaani toime hindamiseks inimese fertiilsusele ei ole konkreetseid uuringuid läbi viidud. Isaste ja emaste rottide fertiilsuse uuringutes toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rivaroksabaan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud sünkoopi (esinemissagedus: aeg-ajalt) ja pearinglust (esinemissagedus: sage) (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkimisel ei tohi patsient autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rivaroksabaani ohutust on hinnatud täiskasvanutel kolmeteistkümnes keskses III faasi uuringus (vt tabel 1).

Kokku said rivaroksabaani 69 608 täiskasvanud patsienti üheksateistkümnes III faasi uuringus ja 488 last kahes II faasi ja kahes III faasi uuringus.

Tabel 1. Uuritud patsientide arv, ööpäevane koguannus ja maksimaalne ravi kestus III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel

Näidustus	**Patsientide arv***	**Ööpäevane koguannus**	**Maksimaalne ravi kestus**
Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehti plaaniline puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsioon	6097	10 mg	39 päeva
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	3997	10 mg	39 päeva
Süvaveenitromboos (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning nende kordumise ennetamine	6790	1…21. päev: 30 mg 22. päev ja edaspidi: 20 mg Pärast vähemalt 6 kuud: 10 mg või 20 mg	21 kuud
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	329	Kehakaalu järgi kohandatud annus, millega saavutatakse sarnane ekspositsioon, kui täiskasvanutel, keda ravitakse SVT näidustusel rivaroksabaani annusega 20 mg üks kord ööpäevas	12 kuud
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	7750	20 mg	41 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-iga/PAD-iga patsientidel	18 244	5 mg koosmanustatuna ASA-ga või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna ASA-ga	42 kuud

*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani

** Uuringust VOYAGER PAD

Rivaroksabaani saavatel patsientidel oli kõige sagedamini teada antud kõrvaltoime veritsemine (tabel 2) (vt ka lõik 4.4 ja selle alalõiku "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"). Kõige sagedamini teatatud veritsused olid ninaverejooks (4,5%) ja seedetrakti hemorraagia (3,8%).

Tabel 2. Verejooksu* ja aneemia esinemissagedus patsientidel, kes said rivaroksabaani kõigis lõpetatud III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel

Näidustus	**Mis tahes verejooks**	**Aneemia**
Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
Venoosse trombemboolia ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende kordumise ennetamine	23% patsientidest	1,6% patsientidest
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	39,5% patsientidest	4,6% patsientidest
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ÄKS-i järgselt	22 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	1,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-iga/PAD-iga patsientidel	6,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	0,15 juhtu 100 patsiendiaasta** kohta
	8,38 juhtu 100 patsiendiaasta kohta#	0,74 juhtu 100 patsiendiaasta kohta***,#

* Verejooksude kohta koguti andmed, nendest teatati ja neid hinnati kõigis rivaroksabaani uuringutes.
** Uuringus COMPASS on aneemia esinemissagedus väike, kuna kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.
*** Kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.
# Uuringust VOYAGER PAD

<u>Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina</u>

Allolevas tabelis 3 on kokkuvõte rivaroksabaani kasutamisel esinenud kõrvaltoimete esinemissagedusest täiskasvanutel ja lastel organsüsteemi klasside (MedDRA) ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:
väga sage (≥ 1/10)
sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)
aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
väga harv (< 1/10 000)
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 3. Kõik kõrvaltoimed, millest teatati täiskasvanud patsientidel III faasi uuringutes või turuletulekujärgse kasutamise käigus* ja lastel kahes II faasi ja kahes III faasi uuringus

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu suurenemine)[A], trombotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, sünkoop			
Silma kahjustused				
Silma hemorraagia (k.a konjunktiivi hemorraagia)				
Südame häired				
	Tahhükardia			
Vaskulaarsed häired				
Hüpotensioon, hematoom				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
Seedetrakti häired				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus[A], kõhulahtisus, oksendamine[A]	Suukuivus			

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired				
Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini taseme suurenemine, vere leelisfosfataasi taseme suurenemine[A], GGT taseme suurenemine[A]	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini taseme suurenemine (koos samaaegse ALAT-i suurenemisega või ilma selleta), kolestaas, hepatiit (sh hepatotsellulaarne kahjustus)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Sügelus (k.a aeg-ajalt generaliseerunud sügelus), lööve, ekhümoos, kutaanne ja subkutaanne hemorraagia	Urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, DRESS-sündroom	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
Jäsemevalu[A]	Hemartroos	Lihas-hemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhu-sündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia[B]), neerukahjustus (k.a kreatiniini sisalduse suurenemine veres, uurea sisalduse suurenemine veres)				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudulikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni. Antikoagulantidega seotud nefropaatia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Palavik[A], perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja asteenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem[A]		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Uuringud				
	LDH sisalduse suurenemine[A], lipaasi sisalduse suurenemine[A], amülaasi sisalduse suurenemine[A]			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
Protseduurijärgne hemorraagia (k.a postoperatiivne aneemia ja haava hemorraagia), kontusioon, haavast väljuv sekreet[A]		Vaskulaarne pseudoaneurüsm[C]		

A: täheldatud VTE profülaktikas täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks.
B: täheldatud väga sageli SVT ja KATE ravis ning kordumise profülaktikas naistel vanuses < 55 aastat.
C: täheldatud aeg-ajalt aterotrombootiliste haigusseisundite ennetamisel ÄKS-i järgselt (pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni).
* Valitud III faasi uuringutes rakendati eelmääratud valikulist kõrvaltoimete kohta andmete kogumise meetodit. Nende uuringute andmete analüüsimisel ei täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist ega tuvastatud ühtegi uut kõrvaltoimet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Farmakoloogilise toimemehhanismi tõttu võib rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millisest koest või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määrast või ulatusest (vt lõik 4.9 „Verejooksu kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskesta verejookse (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kuseteede, sh ebatavalist vaginaalset või suurenenud menstruaalverejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA–raviga. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib varjatud verejooksu kindlakstegemisel ja nähtava verejooksu kliinilise olulisuse määramisel olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsel määramisel, kui see on asjakohane. Veritsemisoht võib olla suurem teatavates patsiendirühmades, nt ravimata raske arteriaalse hüpertensiooniga ja/või samaaegselt hemostaasi mõjutavat ravi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4 "Verejooksu risk"). Menstruaalverejooks võib olla tugevam ja/või pikemaajalisem. Hemorraagilised tüsistused võivad avalduda nõrkuse, kahvatuse, pearingluse, peavalu või seletamatu paistetusena, düspnoena ja teadmata põhjusega šokina. Mõnedel juhtudel on aneemia tagajärjel täheldatud südameisheemia sümptomeid, nagu valu rindkeres või stenokardiat. Rivaroksabaani kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüpoperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus või antikoagulantidega seotud nefropaatia. Seetõttu tuleb kõikide antikoagulante saavate patsientide seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega.

Lapsed
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine
Ohutuse hindamine lastel ja noorukitel põhineb ohutusandmetel, mis on saadud kahest II faasi ja ühest III faasi avatud aktiivse võrdlusravimiga uuringust lastel vanuses sünnist kuni < 18 eluaastat. Rivaroksabaani ja võrdlusravimi puhul olid ohutusalased leiud erinevates laste vanusrühmades üldiselt

sarnased. Kokkuvõttes oli ohutusprofiil 412 rivaroksabaaniga ravitud lapsel sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga ja langes kokku kõigis vanuse alarühmades, kuigi hindamist piirab patsientide väike arv.
Võrreldes täiskasvanutega teatati lastel sagedamini peavalust (väga sage; 16,7%), palavikust (väga sage; 11,7%), ninaverejooksust (väga sage; 11,2%), oksendamisest (väga sage; 10,7%), tahhükardiast (sage; 1,5%), bilirubiinisisalduse suurenemisest (sage; 1,5%) ja konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemisest (aeg-ajalt; 0,7%). Sarnaselt täiskasvanute populatsioonile täheldati 6,6% (sage) neidudest (kellel on alanud menstruatsioonid) menorraagiat. Trombotsütopeeniat, mida täheldati täiskasvanute populatsioonis turuletulekujärgselt, esines lastel kliinilistes uuringutes sageli (4,6%). Lastel esinenud kõrvaltoimed olid peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel on harvadel juhtudel teatatud kuni 1960 mg üleannustamisest. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida veritsustüsistuste või muude kõrvaltoimete tekke suhtes (vt lõik „Veritsuse kontrollimine"). Laste kohta on andmeid piiratud hulgal. Täiskasvanutel eeldatakse piiratud imendumise tõttu raviannusest suuremate rivaroksabaani annuste juures (50 mg ja enam) nn toime lage ilma plasma keskmise ekspositsiooni edasise suurenemiseta; supraterapeutiliste annuste kohta lastel andmed puuduvad.
Täiskasvanutele on saadaval rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik spetsiaalne aine alfaandeksaneet, kuid selle efektiivsus lastel ei ole tõestatud (vt alfaandeksaneedi ravimi omaduste kokkuvõtet).
Rivaroksabaani üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda aktiivsöe kasutamist.

Veritsuse kontrollimine

Kui rivaroksabaani saaval patsiendil tekib veritsustüsistus, tuleb rivaroksabaani järgmise annuse võtmine edasi lükata või ravi katkestada, nagu sobivam on. Rivaroksabaani poolväärtusaeg on täiskasvanutel ligikaudu 5…13 tundi. Populatsiooni farmakokineetika (popPK) modelleerimise põhjal prognoositud poolväärtusaeg on lastel lühem (vt lõik 5.2). Verejooksu kontrolli alla saamine tuleb korraldada individuaalselt vastavalt hemorraagia raskusastmele ja asukohale. Vajadusel võib kasutada asjakohast sümptomaatilist ravi, nt mehaanilist kompressiooni (nt tugeva epistaksise korral), kirurgilist hemostaasi koos verejooksu kontrollimise protseduuridega, vedelikuasendust ja hemodünaamilist toetusravi, veretoodete (erütrotsüütide preparaadid või värskelt külmutatud plasma, sõltuvalt kaasnevast aneemiast või koagulopaatiast) või trombotsüütide ülekannet.
Kui ülalnimetatud meetmed ei aita verejooksu kontrolli alla saada, tuleb kaaluda kas Xa faktori inhibiitori toimet neutraliseeriva aine (alfaandeksaneet) manustamist, mis on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik või spetsiifilise prokoagulantse aine, nt protrombiinikompleksi kontsentraadi (PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentraadi (APCC) või rekombinantse VIIa faktori (r-FVIIa) manustamist. Nende ravimpreparaatide kasutamise kliiniline kogemus rivaroksabaani saavatel täiskasvanutel ja lastel on käesoleval hetkel siiski väga piiratud. Soovitus põhineb ka piiratud mittekliinilistel andmetel. Tuleb kaaluda rekombinantse VIIa faktori annuse muutmist ja tiitrimist olenevalt verejooksu paranemisest. Suurte verejooksude puhul tuleb võimalusel (spetsialisti olemasolu korral) kaaluda konsulteerimist koagulatsioonialase eksperdiga (vt lõik 5.1).

Protamiinsulfaat ja K-vitamiin ei mõjuta eeldatavasti rivaroksabaani antikoagulantset toimet. Traneksaamhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokapronhappe ja aprotiniini kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel täiskasvanutel. Puudub kogemus nende ainete kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel lastel. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest

rivaroksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsitav, kuna seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, otsesed Xa faktori inhibiitorid, ATC-kood: B01AF01.

Toimemehhanism

Rivaroksabaan on väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor suukaudse biosaadavusega. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välimised teed, inhibeerides nii trombiini moodustumist kui ka trombide tekkimist. Rivaroksabaan ei inhibeeri trombiini (aktiveeritud faktor II) ega avalda tõestatud toimet trombotsüütidele.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (PT) sõltuvalt annusest ja on tihedalt seotud kontsentratsiooni tasemetega plasmas (r-väärtus on 0,98), kui analüüsimisel kasutatakse Neoplastini. Muud reaktiivid annaksid teised tulemused. PT lugem tuleb võtta sekundites, sest INR on kalibreeritud ja valideeritud ainult kumariinide jaoks ning seda ei saa kasutada ühegi teise antikoagulandi jaoks.
SVT ja KATE raviks ning nende kordumise ennetamiseks rivaroksabaani saavatel patsientidel oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiil kaks korda ööpäevas 15 mg rivaroksabaani kasutamisel 2…4 tundi pärast tableti võtmist (st maksimaalse toime ajal) vahemikus 17…32 sekundit ning üks kord ööpäevas 20 mg rivaroksabaani kasutamisel 15…30 sekundit. Minimaalse kontsentratsiooni ajal organismis (8…16 tundi pärast tableti võtmist) oli 5/95 protsentiil 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas võtmisel vahemikus 14…24 sekundit ning rivaroksabaani kasutamisel 20 mg üks kord ööpäevas (18…30 tundi pärast tableti võtmist) 13…20 sekundit.
Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kes said rivaroksabaani insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks, oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiil 1…4 tundi pärast tableti võtmist (st maksimaalse toime ajal) nendel patsientidel, keda raviti annusega 20 mg üks kord ööpäevas vahemikus 14…40 sekundit, ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel, keda raviti annusega 15 mg üks kord ööpäevas vahemikus 10…50 sekundit. Minimaalse kontsentratsiooni ajal organismis (16…36 tundi pärast tableti võtmist) oli 5/95 protsentiil 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas võtmisel vahemikus 12…26 sekundit ning mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes said rivaroksabaani 15 mg üks kord ööpäevas 12…26 sekundit.
Kliinilise farmakoloogia uuringus rivaroksabaani antikoagulantse toime elimineerimise kohta hinnati tervetel täiskasvanutel (n = 22) kahte tüüpi protrombiinikompleksi kontsentraadi (PCC) (3-faktoriline PCC: II, IX, X faktor ja 4-faktoriline PCC: II, VII, IX, X faktor) üksikannuse (50 RÜ/kg) manustamisel esinevaid toimeid. 3-faktoriline PCC vähendas keskmisi Neoplastin PT väärtusi 30 minuti jooksul ligikaudu 1,0 sekundi võrra; 4-faktorilise PCC puhul täheldati vähenemist ligikaudu 3,5 sekundi võrra. Samas oli 3-faktorilisel PCC-l suurem ja kiirem üldine toime endogeense trombiini taastekkele, kui 4-faktorilise PCC puhul (vt lõik 4.9).
Aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT) ja HepTest pikenevad samuti annusest sõltuvalt. Siiski ei soovitata neid kasutada rivaroksabaani farmakodünaamilise toime hindamiseks. Rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt vere hüübimisnäitajaid, kuid kliinilise näidustuse korral saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega (vt lõik 5.2).

Lapsed
PT (Neoplastin), aPTT ja anti-faktor Xa väärtused (kalibreeritud kvantitatiivse analüüsiga) on tihedas seoses laste plasmakontsentratsioonidega. Anti-faktor Xa ja plasmas täheldatud kontsentratsioonide vaheline seos on lineaarne; selle kalle on peaaegu 1. Võivad esineda individuaalsed kõrvalekalded,

sellistel juhtudel on anti-faktor Xa väärtused suuremad või väiksemad võrreldes vastavate plasmakontsentratsioonidega. Rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt vere hüübimisnäitajaid, kuid kliinilise vajaduse korral saab rivaroksabaani sisaldust (µg/l) määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega (rivaroksabaani plasmakontsentratsioonide vahemikud lastel vt lõik 5.2 tabel 13). Kui rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni määramiseks kasutatakse lastel anti-faktor Xa analüüsi, tuleb arvestada madalaimat määramispiiri. Efektiivsuse ja ohutuse läviväärtusi ei ole kindlaks tehtud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel
Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel. Olulises topeltpimedas uuringus ROCKET AF määrati 14 264 patsienti saama kas 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas (15 mg üks kord päevas patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli 30…49 ml/min) või varfariini (tiitritud INR-i väärtuseni 2,5; ravivahemik 2,0…3,0). Ravi keskmine kestus oli 19 kuud ja ravi üldine kestus oli kuni 41 kuud.
34,9% patsientidest raviti atsetüülsalitsüülhappega ja 11,4% raviti III klassi antiarütmikumidega, sh amiodarooniga.

Rivaroksabaani insuldi ja mitte-KNS-i süsteemse emboolia esmane liittulemusnäitaja oli samaväärne varfariiniga. Uuringuprotokollipõhisel populatsioonil esines insulti või süsteemset embooliat 188-l rivaroksabaaniga ravi saanud patsiendil (1,71% aastas) ja 241-l varfariiniga ravi saanud patsiendil (2,16% aastas) (HR = 0,79; 95% CI 0,66…0,96; samaväärsus p < 0,001). Kogu randomiseeritud ravikavatsusliku populatsiooni analüüsil leiti, et esmaseid haigusjuhte esines 269-l rivaroksabaaniga ravi saanud (2,12% aastas) ja 306-l varfariiniga ravi saanud (2,42% aastas) patsiendil (HR = 0,88; 95% CI 0,74…1,03; samaväärsus p < 0,001; paremus p = 0,117). Teiseste lõppnäitajate väärtused, mida määrati hierarhilises järjestuses ravikavatsuslikul populatsioonil, on ära toodud tabelis 4.
Varfariin-ravi patsientide grupis olid INR-väärtused terapeutilises vahemikus (2,0…3,0) keskmiselt 55% ajast (mediaan, 58%; interkvartiilne vahemik 43…71). Rivaroksabaani toime ei erinenud võrdse suurusega kvartiilide vahel, kuhu jaotati uuringukeskused vastavalt ajahulgale, mil patsiendid olid eesmärgiks seatud INR vahemikus 2…3, (p = 0,74 koosmõju test). Kõrgeimas kvartiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani riskitiheduste suhe (HR) võrrelduna varfariiniga 0,74 (95% CI 0,49…1,12).
Peamise ohutusalase tulemusnäitaja esinemissagedused (suured ja mittesuured kliiniliselt olulised verejooksud) olid mõlemas ravirühmas sarnased (vt tabel 5).

Tabel 4. III faasi uuringu ROCKET AF efektiivsusalased tulemusnäitajad

Uuringu populatsioon	Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsi efektiivsuse tulemused mittevalvulaarse kodade virvendusarütmaga patsientidel		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas (15 mg üks kord ööpäevas mõõduka neerukahjustusega patsientidel) Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	Varfariin tiitritud INR-i väärtuseni 2,5 (ravivahemik 2,0…3,0) Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	HR (95% CI) p-väärtus, paremuse test
Insult ja mitte-KNS süsteemne emboolia	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74…1,03) 0,117
Insult, mitte-KNS süsteemne emboolia ja vaskulaarne surm	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84…1,05) 0,265
Insult, mitte-KNS süsteemne emboolia, vaskulaarne surm ja müokardiinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83…1,03) 0,158
Insult	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76…1,07) 0,221
Mitte-KNS süsteemne emboolia	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42…1,32) 0,308
Müokardiinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72…1,16) 0,464

Tabel 5. III faasi uuringu ROCKET AF ohutusalased tulemusnäitajad

Uuringu populatsioon	Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmaga patsiendid[a)]		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas (15 mg üks kord ööpäevas mõõduka neerukahjustusega patsientidel) Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	Varfariin tiitritud INR-i väärtuseni 2,5 (ravivahemik 2,0…3,0) Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	HR (95% CI) p-väärtus
Suured ja mittesuured kliiniliselt olulised verejooksud	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Suured verejooksud	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Verejooksust põhjustatud surm*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Kriitilise elundi verejooks*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intrakraniaalne hemorraagia*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Hemoglobiini langus*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Kahe või enama ühiku erütrotsüütide preparaadi või täisvere ülekanne*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Mittesuur kliiniliselt oluline verejooks	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Suremus kõigil põhjustel	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Ohutuspopulatsioon, ravil
* Nominaalselt oluline

Lisaks III faasi uuringule ROCKET AF, viidi läbi ka prospektiivne kontrollrühmata müügiloa saamise järgne mittesekkuv avatud kohortuuring (XANTUS), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh trombembooliad ja suured verejooksud) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 6704 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsienti, kes said kliinilise tavapraktika käigus ravi insuldi ja mitte-kesknärvisüsteemi (KNS) süsteemse emboolia ennetamiseks. Uuringus XANTUS oli keskmine $CHADS_2$ skoori väärtus 1,9 ja HAS-BLED skoori väärtus 2,0. Uuringus ROCKET AF olid vastavad keskmised näitajad 3,5 ($CHADS_2$ skoor) ja 2,8 (HAS-BLED skoor). Suure verejooksu esinemissagedus oli 2,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Surmaga lõppenud verejooksu esinemissagedus oli 0,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ja koljusisese verejooksu esinemissagedus oli 0,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Insuldi ja mitte-KNS süsteemse emboolia esinemissagedus oli 0,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Need kliinilises tavapraktikas saadud tulemused on kooskõlas ravimi ohutusprofiiliga sellel näidustusel.

Müügiloa saamise järgsesse mittesekkuvasse uuringusse oli kaasatud neljast riigist enam kui 162 000 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsienti, kes said rivaroksabaani insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks. Isheemilise insuldi esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli 0,70 (95% CI 0,44…1,13). Hospitaliseerimist vajanud veritsuste esinemissagedused 100 patsiendiaasta kohta olid järgmised: intrakraniaalne veritsus 0,43 (95% CI 0,31…0,59); seedetrakti veritsus 1,04 (95% CI 0,65…1,66); urogenitaalne veritsus 0,41 (95% CI 0,31…0,53); teised veritsused 0,40 (95% CI 0,25…0,65).

Kardioversioonile suunatud patsiendid

Prospektiivne, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline, eksploratiivne, tulemusnäitaja pimendatud hindamisega uuring X-VERT võrdles rivaroksabaani vs kohandatud annuses VKA (randomiseeritud suhtes 2:1) efektiivsust kardiovaskulaarsete juhtude ennetamises 1504-l kardioversioonile suunatud mitte-valvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendil (varem suukaudseid antikoagulante saanud ja mitte-saanud). Kardioversioonile suunatud patsientidel rakendati kas transösofageaalse ehhokardiograafia (1…5 päeva eelnevat ravi) või tavapärase kardioversiooni (vähemalt 3 nädalat eelnevat ravi) strateegiaid. Esmast efektiivsuse tulemusnäitajat (kõik kardiovaskulaarsed juhud: insult, mööduv isheemiline atakk, mitte-KNS süsteemne emboolia, müokardiinfarkt (MI) ja kardiovaskulaarne surm) esines viiel (0,5%) rivaroksabaani rühma (n = 978) patsiendil ja viiel (1,0%) VKA-rühma patsiendil (n = 492; RR 0,5; 95% CI 0,15…1,73; modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon). Peamist ohutusalast tulemusnäitajat (suur verejooks) esines vastavalt kuuel (0,6%) rivaroksabaani (n = 988) ja neljal (0,8%) VKA-rühma (n = 499) patsiendil (RR 0,76; 95% CI 0,21…2,67; ohutuspopulatsioon). See eksploratiivne uuring näitas rivaroksabaani ja VKA ravirühmas võrreldavaid efektiivsuse ja ohutusalaseid tulemusi sõltumata rakendatud kardioversiooni strateegiast.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega

Randomiseeritud avatud mitmekeskuselises uuringus (PIONEER AF-PCI) võrreldi kahe rivaroksabaani raviskeemi ning ühe VKA raviskeemi ohutust 2124 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendil, kellele tehti primaarse ateroskleroosi tõttu PCI koos stendi paigaldamisega. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 ravile, mis kestis 12 kuud. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel on eelnevalt olnud insult või mööduv isheemiline atakk.
1. rühm sai 15 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas (patsientidel kreatiniini kliirensiga 30…49 ml/min oli annuseks 10 mg üks kord ööpäevas) koos P2Y12 inhibiitoriga. 2. rühm sai 1, 6 või 12 kuu jooksul 2,5 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas koos kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga (*dual antiplatelet therapy*, DAPT, st 75 mg klopidogreeli [või mõnda teist P2Y12 inhibiitorit] koos väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappega [ASA]), millele järgnes 15 mg rivaroksabaani (või 10 mg patsientidel kreatiniini kliirensiga 30…49 ml/min) üks kord ööpäevas koos väikeses annuses ASA-ga. 3. rühm sai 1, 6 või 12 kuu jooksul kohandatud annuses VKA-d koos DAPT-iga, millele järgnes kohandatud annuses VKA koos väikeses annuses ASA-ga.
Esmaseks ohutusalaseks tulemusnäitajaks olid kliiniliselt olulised verejooksud, mis ilmnesid 1. rühmas 109 (15,7%), 2. rühmas 117 (16,6%) ja 3. rühmas 167 (24,0%) patsiendil (vastavad väärtused: HR 0,59; 95% CI 0,47…0,76; p < 0,001 ja HR 0,63; 95% CI 0,50…0,80; p < 0,001). Teisene tulemusnäitaja (kardiovaskulaarsete sündmuste (kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt või insult) liittulemusnäitaja) ilmnes 1. rühmas 41 (5,9%), 2. rühmas 36 (5,1%) ja 3. rühmas 36 (5,2%) patsiendil. Mõlemas rivaroksabaani rühmas ilmnes mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kellele tehti PCI koos stendi paigaldamisega, märkimisväärne kliiniliselt oluliste verejooksude vähenemine, võrreldes VKA rühmaga.
PIONEER AF-PCI uuringu peamiseks eesmärgiks oli ohutuse hindamine. Andmed efektiivsuse (sh trombembooliate esinemise) kohta selles patsiendipopulatsioonis on piiratud.

SVT ning KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamine
Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks ägeda SVT ja KATE esialgsel ja jätkuval ravil ning nende kordumise ennetamisel.
Neljas randomiseeritud kontrollrühmaga III faasi kliinilises uuringus (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ja Einstein Choice) uuriti rohkem kui 12 800 patsienti ning lisaks analüüsiti Einstein DVT ja Einstein PE uuringute eelnevalt kindlaks määratud koondandmeid. Üldine ravikestus oli kõigis uuringutes kombineeritult kuni 21 kuud.

Uuringus Einstein DVT uuriti ägedat SVT-d põdeva 3449 patsiendi SVT ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist (uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines sümptomaatiline KATE). Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3, 6 või 12 kuud.
Ägeda SVT ravi esimesel kolmel nädalal manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

Uuringus Einstein PE uuriti KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist 4832-l patsiendil, kellel oli äge KATE. Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3,6 või 12 kuud.
Ägeda KATE esialgseks raviks manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

Nii Einstein DVT kui ka Einstein PE uuringus koosnes võrdlus-raviskeem enoksapariini manustamisest vähemalt viie päeva vältel kombinatsioonis VKA-ga, kuni PT/INR jõudis ravivahemikku (≥ 2,0). Ravi jätkus VKA-ga, mille annus kohandati PT/INR-i väärtuste hoidmiseks ravivahemikus 2,0…3,0.

Uuringus Einstein Extension uuriti SVT või KATE-ga 1197 patsiendil korduva SVT ja KATE ennetamist. Patsientidel, kes olid lõpetanud 6 kuni 12 kuud kestva venoosse trombemboolia ravi, kestis sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust ravi lisaks 6 või 12 kuud. 20 mg üks kord ööpäevas manustatavat rivaroksabaani võrreldi platseeboga.

Uuringutes Einstein DVT, Einstein PE ja Einstein Extension kasutati ühesuguseid eelnevalt fikseeritud esmaseid ja teiseseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE komposiidina. Teisest efektiivsuse tulemusnäitajat määratleti korduva SVT, mittefataalse KATE ja mis tahes põhjusel suremuse komposiidina.

Uuringus Einstein Choice uuriti 3396-l sümptomaatilise SVT ja/või KATE diagnoosiga 6…12-kuulise antikoagulantravi lõpetanud patsiendil fataalse KATE või mittefataalse sümptomaatilise korduva SVT või KATE ennetamist. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellele oli näidustatud jätkuv antikoagulantravi terapeutilises annuses. Ravi kestus oli sõltuvalt individuaalsest randomiseerimise kuupäevast kuni 12 kuud (mediaan 351 päeva). Rivaroksabaani annust 20 mg üks kord ööpäevas ja rivaroksabaani annust 10 mg üks kord ööpäevas võrreldi atsetüülsalitsüülhappe annusega 100 mg üks kord ööpäevas.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE komposiidina.

Uuringus Einstein DVT (vt tabel 6) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja poolest samaväärne enoksapariin/VKA-ga ($p < 0,0001$ (samaväärsuse test); HR: 0,680 (0,443…1,042), $p = 0,076$ (paremuse test)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,67 (95% CI: 0,47…0,95), nominaalse p-väärtusega $p = 0,027$) rivaroksabaani kasuks. INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 60,3% keskmisest ravil oldud 189-st päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 55,4%, 60,1% ning 62,8% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2,0…3,0 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,932$ koosmõju test). Kõrgeimas

tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI: 0,35…1,35).

Esinemissagedused esmase ohutuse tulemusnäitaja (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) ja ka teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) kohta olid mõlemas ravirühmas sarnased.

Tabel 6. III faasi uuringu Einstein DVT efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	3449 patsienti sümptomaatilise ägeda süvaveenitromboosiga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan[a)] 3, 6 või 12 kuud N = 1731	Enoksapariin/VKA[b)] 3, 6 või 12 kuud N = 1718
Sümptomaatiline korduv VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Sümptomaatiline korduv KATE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Sümptomaatiline korduv SVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	1 (0,1%)	0
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Suured verejooksud	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le
* p < 0,0001 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 0,680 (0,443…1,042), p = 0,076 (paremus)

Uuringus Einstein PE (vt tabel 7) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas samaväärne enoksapariini/VKA-ga (p = 0,0026 (samaväärsuse test); HR: 1,123 (0,749...1,684)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,849 ((95% CI: 0,633…1,139), nominaalse p-väärtusega p = 0,275). INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 63% keskmisest ravil oldud 215-st päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 57%, 62% ning 65% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2…3 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist (p = 0,082 koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI: 0,277…1,484).

Esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) esinemissagedused oli rivaroksabaani ravirühmas veidi madalamad (10,3% (249/2412)) kui enoksapariini/VKA ravirühmas (11,4% (247/2405)). Teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani rühmas madalam (1,1% (26/2412)) kui enoksapariini/VKA rühmas (2,2% (52/2405)), riskitiheduste suhtega 0,493 (95% CI: 0,308...0,789).

Tabel 7. III faasi uuringu Einstein PE efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	4832 patsienti sümptomaatilise ägeda KATE-ga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan[a)] 3, 6 või 12 kuud N = 2419	Enoksapariin/VKA[b)] 3, 6 või 12 kuud N = 2413
Sümptomaatiline korduv VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv KATE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Sümptomaatiline korduv SVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	0	2 (< 0,1%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Suured verejooksud	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le
* p < 0,0026 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 1,123 (0,749…1,684)

Uuringute Einstein DVT ja PE tulemuste põhjal teostati eelnevalt määratletud koondanalüüs (vt tabel 8).

Tabel 8. III faasi uuringute Einstein DVT ja Einstein PE koondanalüüsi efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	8281 patsienti sümptomaatilise ägeda SVT või KATE-ga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan[a)] 3, 6 või 12 kuud N = 4150	Enoksapariin/VKA[b)] 3, 6 või 12 kuud N = 4131
Sümptomaatiline korduv VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Sümptomaatiline korduv KATE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Sümptomaatiline korduv SVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Suured verejooksud	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le
* p < 0,0001 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 1,75 suhtes); HR: 0,886 (0,661…1,186)

Koondanalüüsi eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,771 ((95% CI: 0,614…0,967), nominaalne p-väärtus p = 0,0244).

Uuringus Einstein Extension (vt tabel 9) oli rivaroksabaan platseebost parem nii esmaste kui ka teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate osas. Esmase ohutuse tulemusnäitaja osas (suured verejooksud) oli juhtude esinemissagedus platseeboga võrreldes arvuliselt mitteoluliselt suurem patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas. Teisese ohutuse tulemusnäitaja osas (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) oli esinemissagedus võrreldes platseeboga suurem patsientidel, keda raviti 20 mg rivaroksabaaniga üks kord ööpäevas.

Tabel 9. III faasi uuringu Einstein Extension efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	1197 patsienti jätkuva ravi ja korduva venoosse trombemboolia ennetamisega	
Raviannus ja ravi kestus	Rivaroksabaan[a)] 6 või 12 kuud N = 602	Platseebo 6 või 12 kuud N = 594
Sümptomaatiline korduv VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Sümptomaatiline korduv KATE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Sümptomaatiline korduv SVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Suured verejooksud	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas
* p < 0,0001 (paremus), HR 0,185 (0,087…0,393)

Esmase efektiivsusalase tulemusnäitaja poolest oli rivaroksabaani 20 mg ja rivaroksabaani 10 mg annus uuringus Einstein Choice (vt tabel 10) parem võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutusalase tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani 20 mg (üks kord ööpäevas) ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnane atsetüülsalitsüülhappe 100 mg annusega.

Tabel 10: III faasi uuringu Einstein Choice efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	**3396 patsiendil venoosse trombemboolia kordumise jätkuv ennetamine**		
Raviannus	**Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas N = 1107**	**Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas N = 1127**	**ASA 100 mg üks kord ööpäevas N = 1131**
Ravikestuse mediaan [interkvartiilne vahemik]	349 [189…362] päeva	353 [190…362] päeva	350 [186…362] päeva
Sümptomaatiline korduv VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Sümptomaatiline korduv KATE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Sümptomaatiline korduv SVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fataalne KATE / surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)

Sümptomaatiline korduv VTE, müokardiinfarkt, insult või mitte-KNS süsteemne emboolia	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Suured verejooksud	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv VTE või suur verejooks (kliiniline kasu)	23 (2,1%)PPP+	17 (1,5%)PPP++	53 (4,7%)

* p < 0,001 (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20…0,59)
** p < 001 (paremus) rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,26 (0,14…0,47)
PPP+ PPPRivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,44 (0,27…0,71), p = 0,0009 (nominaalne)
PPP++PPP Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,32 (0,18…0,55), p < 0,0001 (nominaalne)

Lisaks III faasi uuringute programmile EINSTEIN, viidi läbi ka prospektiivne mittesekkuv avatud kohortuuring (XALIA), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh korduv VTE, suured verejooksud ja surm) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 5142 ägeda süvaveenitromboosiga patsienti, kellel uuriti kliinilises tavapraktikas rivaroksabaani pikaajalise kasutamise ohutust võrrelduna standardse antikoagulantraviga. Suurte verejooksude, korduva VTE ja surma (mis tahes põhjusel) esinemissagedused olid vastavalt 0,7%, 1,4% ja 0,5%.
Erinevate ravirühmade patsientide uuringueelsed näitajad ei olnud sarnased. Ravirühmadevahelisi erinevusi esines sh vanuse, vähkkasvaja olemasolu ning neerufunktsiooni kahjustuse osas. Uuringueelsete erinevuste kohandamiseks kasutati eelnevalt määratletud tõenäosusel põhinevat stratifitseeritud analüüsi, kuid sellest hoolimata võisid segavad faktorid siiski uuringu tulemusi mõjutada. Kohandatud riskitiheduste suhted rivaroksabaani ja standardravi võrdluses olid järgmised: suured verejooksud 0,77 (95% CI 0,40…1,50), korduv VTE 0,91 (95% CI 0,54…1,54), surm (mis tahes põhjusel) 0,51 (95% CI 0,24…1,07).
Need kliinilises tavapraktikas saadud tulemused on kooskõlas ravimi ohutusprofiiliga sellel näidustusel.

Müügiloa saamise järgsesse mittesekkuvasse uuringusse oli kaasatud neljast riigist enam kui 40 000 patsienti (vähkkasvaja diagnoosita anamneesis), kes said SVT ja KATE raviks või taastekke ennetamiseks rivaroksabaani. Patsiendi hospitaliseerimist vajanud sümptomaatilise/kliiniliselt väljendunud VTE ja teiste trombembooliate esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli vahemikus 0,64 (95% CI 0,40…0,97) Ühendkuningriigis kuni 2,30 (95% CI 2,11…2,51) Saksamaal. Hospitaliseerimist vajanud veritsuste esinemissagedused 100 patsiendiaasta kohta olid järgmised: intrakraniaalne veritsus 0,31 (95% CI 0,23…0,42); seedetrakti veritsus 0,89 (95% CI 0,67…1,17); urogenitaalne veritsus 0,44 (95% CI 0,26…0,74); teised veritsused 0,41 (95% CI 0,31…0,54).

Lapsed
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel
Kuues avatud mitmekeskuselises uuringus uuriti kokku 727 ägeda VTE diagnoosiga last, kellest 528 said rivaroksabaani. Kehakaalu järgi kohandatud annustamisega saavutati lastel (sünnist kuni < 18 eluaastat) sarnane rivaroksabaani ekspositsioon, kui täiskasvanutel, keda raviti SVT näidustusel rivaroksabaani 20 mg annusega üks kord ööpäevas III faasi uuringus (vt lõik 5.2).

Randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga avatud mitmekeskuselisse III faasi kliinilisse uuringusse EINSTEIN Junior kaasati 500 ägeda VTE diagnoosiga last (alates sünnist kuni < 18-aastased). Uuringus osales 276 last vanuses 12…< 18 aastat, 101 last vanuses 6…< 12 aastat, 69 last vanuses 2…< 6 aastat ja 54 last vanuses < 2 aastat.

Indeks-VTE-ks määratleti kas tsentraalveenikateetriga seotud VTE (*central venous catheter-related VTE*, CVC-VTE, 90/335 patsiendist rivaroksabaani rühmas ja 37/165 patsiendist võrdlusravimi rühmas), aju venoossete siinuste ja/või veenide tromboos (*cerebral vein and sinus thrombosis*, CVST, 74/335 patsiendist rivaroksabaani rühmas ja 43/165 patsiendist võrdlusravimi rühmas) ja kõik muud, sh SVT ja KATE (mitte-CVC-VTE, 171/335 patsiendist rivaroksabaani rühmas ja 85/165 patsiendist võrdlusravimi rühmas). Indekstromboosi kõige sagedasem esinemisvorm oli 12…< 18-aastastel lastel mitte-CVC-VTE (211 patsienti; 76,4%), 6…< 12-aastastel lastel ja 2…< 6-aastastel lastel CVST (vastavalt 48 patsienti; 47,5% ja 35 patsienti; 50,7%) ning alla 2-aastastel lastel CVC-VTE (37 patsienti; 68,5%). Rivaroksabaani rühmas alla 6-kuustel imikutel CVST ei esinenud. CVST-ga lastest oli 22 patsiendil KNS infektsioon (13 patsiendil rivaroksabaani rühmas ja 9 patsiendil võrdlusravimi rühmas).

438 lapsel (87,6%) kutsusid VTE esile püsivad, mööduvad või mõlemad (püsivad ja mööduvad) riskitegurid.

Patsiendid said alguses vähemalt 5 päeva ravi fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarse hepariini või fondapariinuksiga ja randomiseeriti seejärel uuringu 3-kuuliseks (CVC-VTE-ga alla 2-aastastel lastel 1-kuuliseks) põhiperioodiks suhtes 2 : 1 saama kas rivaroksabaani (kehakaalul põhinev annustamine) või võrdlusravimit (hepariinid, VKA). Uuringu põhiperioodi lõpus korrati enne ravi alustamist tehtud piltuuringut, kui see oli kliiniliselt võimalik. Sellel ajahetkel võis ravi lõpetada või uuringuarsti otsusel jätkata edasi kuni 12 kuuni (kogukestus) (CVC-VTE-ga alla 2-aastastel lastel kuni 3 kuuni).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE. Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli suurte verejooksude ja kliiniliselt oluliste mittesuurte verejooksude koondnäitaja. Sõltumatu hindamiskomitee, kellele oli ravirühmadesse jaotus pimendatud, hindas tsentraalselt kõiki efektiivsuse ja ohutuse tulemusnäitajaid. Efektiivsuse ja ohutuse tulemused on esitatud tabelites 11 ja 12 allpool.

VTE kordumist esines rivaroksabaani ravirühmas 4 patsiendil 335-st ja võrdlusravimi rühmas 5 patsiendil 165-st. Suurtest ja kliiniliselt olulistest mittesuurtest verejooksudest (koondnäitaja) teatati rivaroksabaani ravirühmas 10 patsiendil 329-st (3%) ja võrdlusravimi rühmas 3 patsiendil 162-st (1,9%). Kliinilisest netokasust (sümptomaatiline korduv VTE pluss suured verejooksud) teatati rivaroksabaani ravirühmas 4 patsiendil 335-st ja võrdlusravimi rühmas 7 patsiendil 165-st. Piltuuringu kordamisel ilmnes trombi normaliseerumine rivaroksabaani ravi saanud 128 patsiendil 335-st ja 43 võrdlusravimi rühma patsiendil 165-st. Need leiud olid erinevates vanuserühmades sarnased. Rivaroksabaani ravirühmas esines ravist tingitud mis tahes verejookse 119 lapsel (36,2%), võrdlusravimi rühmas 45 lapsel (27,8%).

Tabel 11. Efektiivsuse tulemusnäitajad uuringu põhiperioodi lõpus

Sündmus	Rivaroksabaan N = 335*	Võrdlusravim N = 165*
Korduv VTE (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja)	4 (1,2%; 95% CI 0,4%...3,0%)	5 (3,0%; 95% CI 1,2%...6,6%)
Koondnäitaja: sümptomaatiline korduv VTE + asümptomaatiline halvenemine korduval piltuuringul	5 (1,5%; 95% CI 0,6%...3,4%)	6 (3,6%; 95% CI 1,6%...7,6%)
Koondnäitaja: sümptomaatiline korduv VTE + asümptomaatiline halvenemine + muutuse puudumine korduval piltuuringul	21 (6,3%; 95% CI 4,0%...9,2%)	19 (11,5%; 95% CI 7,3%...17,4%)
Normaliseerumine korduval piltuuringul	128 (38,2%; 95% CI 33,0%...43,5%)	43 (26,1%; 95% CI 19,8%...33,0%)

Koondnäitaja: sümptomaatiline korduv VTE + suur verejooks (kliiniline netokasu)	4 (1,2%; 95% CI 0,4%...3,0%)	7 (4,2%; 95% CI 2,0%...8,4%)
Kopsuarteri trombemboolia (surmaga lõppenud või mitte)	1 (0,3%; 95% CI 0,0%...1,6%)	1 (0,6%; 95% CI 0,0%...3,1%)

* Täisanalüüsi valim, kõik randomiseeritud lapsed

Tabel 12. Ohutuse tulemusnäitajad uuringu põhiperioodi lõpus

	Rivaroksabaan N = 329*	**Võrdlusravim N = 162***
Koondnäitaja: suur verejooks + kliiniliselt oluline mittesuur verejooks (esmane ohutuse tulemusnäitaja)	10 (3,0%; 95% CI 1,6%...5,5%)	3 (1,9%; 95% CI 0,5%...5,3%)
Suur verejooks	0 (0,0%; 95% CI 0,0%...1,1%)	2 (1,2%; 95% CI 0,2%...4,3%)
Ravist tingitud mis tahes verejooks	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* Ohutusanalüüsi valim, kõik randomiseeritud ja vähemalt ühe annuse uuringuravimit saanud lapsed

Rivaroksabaani efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid VTE-ga laste populatsioonis ja SVT/KATE-ga täiskasvanute populatsioonis suures osas sarnased. Siiski oli VTE-ga laste populatsioonis mis tahes verejooksuga patsientide osakaal suurem kui SVT/KATE-ga täiskasvanute populatsioonis.

Kõrge riskiga antifosfolipiidsündroomiga patsiendid, kellel kõik kolm näitajat on positiivsed

Uurija sponsoreeritud avatud mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus, milles tulemusnäitajat hinnati pimendatult, võrreldi rivaroksabaani ja varfariini kasutamist kõrge tromboosiriskiga antifosfolipiidsündroomi diagnoosiga patsientidel (anamneesis tromboos), kellel kõik kolm antifosfolipiidsündroomi näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) olid positiivsed. Pärast 120 patsiendi kaasamist lõpetati uuring ennetähtaegselt, kuna rivaroksabaani rühmas esines liiga palju tüsistusi. Keskmine jälgimisperiood oli 569 päeva. 59 patsienti randomiseeriti saama 20 mg rivaroksabaani (15 mg patsientidele kreatiniini kliirensiga (CrCl) < 50 ml/min) ja 61 patsienti varfariini (INR 2,0…3,0). Rivaroksabaani ravirühmas esines trombembooliat 12% patsientidest (4 isheemilist insulti ja 3 müokardiinfarkti), varfariini rühma randomiseeritud patsientidel trombembooliast ei teatatud. Suuri verejookse esines rivaroksabaani rühmas 4 patsiendil (7%) ja varfariini rühmas 2 patsiendil (3%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rivaroksabaani sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta trombemboolia ärahoidmise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Järgmine teave põhineb täiskasvanutelt saadud andmetel.
Rivaroksabaan imendub kiiresti; maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 2…4 tundi pärast tableti sissevõtmist.
Rivaroksabaan imendub suukaudselt võetuna peaaegu täielikult ja suukaudne biosaadavus on 2,5 mg ja 10 mg tabletiannuse korral suur (80…100%) ega olene tühjast või täis kõhust. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg annuse AUC-d ega C_{max}-i.
Tühja kõhuga võetava 20 mg tableti puhul oli vähenenud imendumise tõttu suukaudne biosaadavus 66%. Rivaroksabaani 20 mg tablettide võtmisel koos toiduga täheldati keskmise AUC suurenemist

39% võrra võrreldes tühja kõhuga võetava tabletiga. See osutab peaaegu täielikule imendumisele ja suurele suukaudsele biosaadavusele. Rivaroksabaani 15 mg ja 20 mg tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 4.2).
Rivaroksabaani farmakokineetika on tühja kõhu korral kuni annuseni umbes 15 mg üks kord päevas enam-vähem lineaarne. Täis kõhuga võtmisel avaldus rivaroksabaani 10 mg, 15 mg ja 20 mg tablettidel proportsionaalne seos annusega. Suurematel annustel on rivaroksabaani imendumine piiratud lahustuvusega, annuse suurenedes vähenevad biosaadavus ja imendumismäär.
Rivaroksabaani farmakokineetiliste omaduste variaablus on mõõdukas, indiviididevahelise varieerumisega (CV %) vahemikus 30...40%.
Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja C_{max}–i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole proksimaalses osas. Plasmasisaldus väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas või ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist maost kaugemale, sest see võib põhjustada rivaroksabaani imendumise ja plasmasisalduse vähenemist.
Võrdluses terve tableti manustamisega oli 20 mg rivaroksabaani biosaadavus (AUC ja C_{max}) võrreldav nii õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maosondi kaudu manustatuna, millele järgnes vedela toidu söömine. Arvestades rivaroksabaani ennustatavat annusest sõltuvat farmakokineetilist profiili, kehtivad käesolevast uuringust saadud biosaadavuse tulemused tõenäoliselt ka rivaroksabaani väiksemate annuste kohta.

Lapsed
Tagamaks usaldusväärset annustamist manustati lastele rivaroksabaani tablett või suukaudne suspensioon koos tavapärase vedeliku kogusega toitmise või söömise ajal või kohe pärast seda. Sarnaselt täiskasvanutele imendub rivaroksabaan lastel kiiresti pärast tableti või suukaudse suspensiooni suukaudset manustamist. Erinevusi imendumise kiiruse ja imendumise määra osas (tablett vs suukaudse suspensiooni graanulid) ei täheldatud. Kuna intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed laste kohta puuduvad, ei ole lastel rivaroksabaani absoluutne biosaadavus teada. Suurenevate annuste puhul tuvastati suhtelise biosaadavuse vähenemine (mg/kg kehakaalu kohta), mis viitab piiratud imendumisele suuremate annuste puhul (isegi koos toiduga manustamisel). Rivaroksabaani 15 mg tablette tuleb manustada toitmise ajal või koos toiduga (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Täiskasvanutel on seondumine plasmavalkudega suur – ligikaudu 92…95% ja peamiseks seondumiskomponendiks on seerumi albumiin. Jaotusruumala on mõõdukas, V_{ss} on ligikaudu 50 liitrit.

Lapsed
Puuduvad spetsiifiliselt andmed rivaroksabaani plasmavalkudega seondumise kohta lastel. Samuti puuduvad laste kohta rivaroksabaani intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed. Rivaroksabaani suukaudse manustamise järgse farmakokineetilise modelleerimise põhjal prognoositud Vss laste populatsioonis (vanusevahemikus 0…< 18 aastat) oleneb kehakaalust ja seda saab kirjeldada allomeetrilise funktsiooniga; isikul kehakaaluga 82,8 kg on keskmine Vss 113 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Täiskasvanutel laguneb ligikaudu 2/3 manustatud rivaroksabaani annusest metabolismi käigus ning pool sellest elimineeritakse seejärel neerude kaudu ja ülejäänud pool roojaga. 1/3 manustatud rivaroksabaani annusest eritub otse muutumatul kujul, peamiselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel neerude kaudu uriiniga.
Rivaroksabaan metaboliseerub CYP3A4, CYP2J2 ja CYP-sõltumatute mehhanismide kaudu. Morfolinoonrühma oksüdatiivne lõhustamine ja amiidsidemete hüdrolüüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja Bcrp (rinnavähi resistentne valk) substraat.
Muutumatul kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenoosset manustamist on eliminatsiooni

poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5…9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11…13 tundi.

Lapsed
Metabolismi puudutavad spetsiifilised andmed laste kohta puuduvad. Samuti puuduvad laste kohta rivaroksabaani intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed. Rivaroksabaani suukaudse manustamise järgse farmakokineetilise modelleerimise põhjal prognoositud kliirens laste populatsioonis (vanusevahemikus 0…< 18 aastat) oleneb kehakaalust ja seda saab kirjeldada allomeetrilise funktsiooniga; isikul kehakaaluga 82,8 kg on keskmine kliirens 8 l/h. Populatsiooni farmakokineetika modelleerimisel saadud jaotumise poolväärtusaja (t1/2) geomeetriline keskmine langeb vanuse vähenedes, olles 4,2 h noorukitel, ligikaudu 3 h 2…12-aastastel lastel ning väheneb lastel vanuses 0,5…< 2 aastat 1,9 tunnini ja alla 0,5-aastastel lastel 1,6 tunnini.

Erirühmad

Sugu
Täiskasvanud mees- ja naissoost patsientidel kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetilistes ja farmakodünaamilistes parameetrites ei esinenud. Esmasel andmeanalüüsil ei ilmnenud poiss- ja tütarlastel olulisi erinevusi rivaroksabaani ekspositsiooni osas.

Eakad
Eakatel patsientidel ilmnesid võrreldes nooremate patsientidega kõrgemad plasmakontsentratsioonid, kusjuures AUC keskmised väärtused olid ligikaudu 1,5-korda kõrgemad peamiselt vähenenud (näiva) kogukliirensi ja renaalse kliirensi tõttu. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Erinevad kehakaalu kategooriad
Täiskasvanutel mõjutasid äärmuslikud kehakaalu väärtused (< 50 kg või > 120 kg) rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vaid vähesel määral (vähem kui 25%). Annuse kohandamine ei ole vajalik. Lastel põhineb rivaroksabaani annus kehakaalul. Esmasel andmeanalüüsil ei ilmnenud, et alakaalulisus või rasvumine mõjutaks oluliselt rivaroksabaani ekspositsiooni lastel.

Erinevused etniliste gruppide vahel
Täiskasvanutel ei täheldatud rivaroksabaani farmakokineetikat ja farmakodünaamikat puudutavaid kliiniliselt olulisi erinevusi patsientide erinevate etniliste gruppide (kaukaaslased, afroameeriklased, hispaanlased, jaapanlased või hiinlased) vahel.

Esmasel andmeanalüüsil ei ilmnenud rivaroksabaani ekspositsioonis olulisi etnilisest päritolust tulenevaid erinevusi Jaapani, Hiina või Aasia päritolu lastel (väljaspool Jaapanit ja Hiinat) võrreldes laste üldpopulatsiooniga.

Maksakahjustus
Tsirroosi põdevatel kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass A) ilmnesid ainult väikesed muutused rivaroksabaani farmakokineetikas (rivaroksabaani AUC keskmiselt 1,2-kordne suurenemine), mis oli peaaegu sarnane tervete kontrollrühmaga. Tsirroosi põdevatel mõõduka maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seondumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eliminatsioon neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.
Xa faktori aktiivsuse inhibeerimine suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 2,6 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt 2,1 korda. Mõõduka maksakahjustusega patsiendid olid rivaroksabaani suhtes tundlikumad, mille tulemusena kontsentratsiooni ja protrombiiniaja farmakodünaamiline ja farmakokineetiline kõver oli järsem. Rivaroksabaan on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 4.3). Kliinilised andmed maksakahjustusega laste kohta puuduvad.

Neerukahjustus
Täiskasvanutel näitasid kreatiniini kliirensi mõõtmistulemused rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel tõusis rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-kordselt. Farmakodünaamiliste toimete vastav suurenemine oli rohkem väljendunud. Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel suurenes Xa faktori aktiivsuse üldine inhibeerimine vastavalt 1,5; 1,9 ja 2,0 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt vastavalt 1,3; 2,2 ja 2,4 korda. Patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min, andmed puuduvad.
Plasmavalkudega ulatusliku seondumise tõttu eeldatakse, et rivaroksabaan ei ole dialüüsitav. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole ravimit soovitatav kasutada. Patsientidel kreatiniini kliirensiga 15…29 ml/min, tuleb rivaroksabaani kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4). Kliinilised andmed mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m^2) üle üheaastaste laste kohta puuduvad.

Patsientide farmakokineetilised andmed

Patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas ägeda SVT raviks oli kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (ennustatav intervall 90%) 2…4 tundi pärast annust (näitab ligikaudset maksimaalset ja minimaalset kontsentratsiooni annustamisintervalli ajal) 215 mikrogrammi/l (22…535 mikrogrammi/l) ja 24 tundi pärast annust vastavalt 32 mikrogrammi/l (6…239 mikrogrammi/l).

Tabelis 13 on esitatud kokkuvõte kontsentratsioonide geomeetrilistest keskmistest (90% intervall) ägeda VTE-ga lastel, kes said rivaroksabaani kehakaalu järgi kohandatud annustes, millega saavutati sarnane ekspositsioon, kui täiskasvanud SVT-ga patsientidel, kes said rivaroksabaani annuses 20 mg üks kord ööpäevas. Proovid võeti annustamiste suhtes aegadel, mil kontsentratsioonid peaksid olema maksimaalsed ja minimaalsed.

Tabel 13. Kokkuvõtlikud statistilised andmed rivaroksabaani plasmakontsentratsioonide kohta (µg/l) (geomeetriline keskmine, 90% ennustusintervall) püsikontsentratsiooni tingimustes raviskeemi ja vanuse järgi

Ajavahemikud								
Üks kord ööpäevas	**N**	**12...<18 aastat**	**N**	**6...< 12 aastat**				
2,5...4 h pärast manustamist	171	241,5 (105...484)	24	229,7 (91,5...777)				
20...24 h pärast manustamist	151	20,6 (5,69...66,5)	24	15,9 (3,42...45,5)				
Kaks korda ööpäevas	**N**	**6...< 12 aastat**	**N**	**2...< 6 aastat**	**N**	**0,5...< 2 aastat**		
2,5...4 h pärast manustamist	36	145,4 (46,0...343)	38	171,8 (70,7...438)	2	n,c,		
10...16 h pärast manustamist	33	26,0 (7,99...94,9)	37	22,2 (0,25...127)	3	10,7 (n,c,...n,c,)		
Kolm korda ööpäevas	**N**	**2...< 6 aastat**	**N**	**Sünnist...< 2 aastat**	**N**	**0,5...< 2 aastat**	**N**	**Sünnist... < 0,5 aastat**
0,5...3h pärast manustamist	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 h pärast manustamist	5	33,2 (18,7...99,7)	23	18,7 (10,1...36,5)	12	21,4 (10,5...65,6)	11	16,1 (1,03...33,6)

n.c. = ei arvutatud (*not calculated*)

Statistika arvutustes asendati LLOQ (madalaim määramispiir, ing *lower limit of quantification*) alla jäävad väärtused 1/2 LLOQ väärtusega (LLOQ = 0,5 µg/l).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5…30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini E_{max} mudel. PT puhul kirjeldas andmeid üldjuhul kõige paremini lineaarse sirglõigu mudel. Kalle erines oluliselt olenevalt kasutatud PT reaktiivist. Neoplastin PT kasutamisel oli PT ravi algul ligikaudu 13 s ja kalle ligikaudu 3…4 s (100 µg/l). II ja III faasi farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste analüüside tulemused olid kooskõlas tervetel uuringus osalejatel määratud andmetega.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia, ei ole tõestatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid põhiliselt põhjustatud rivaroksabaani ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest. Rottidel tõusid kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel IgG ja IgA tasemed vereplasmas.
Toimet isaste või emaste rottide fertiilsusele ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, mis on seotud rivaroksabaani farmakoloogilise toimemehhanismiga (nt hemorraagilised tüsistused). Kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul esines embrüo/loote toksilisust (implantatsioonijärgne kaotus, luustumise aeglustumine/kiirenemine, rohked heledad maksaplekid) ja tavaliste väärarengute sagenemist ning platsenta muutusi. Rottide sünnieelses ja -järgses uuringus täheldati järglaste elujõulisuse vähenemist annustel, mis olid emasloomadele toksilised.

Uuringus, kus noortele rottidele manustati alates 4. päevast pärast sündi kuni kolme kuu jooksul rivaroksabaani, täheldati annusest sõltumatut periinsulaarsete verejooksude sagenemist. Spetsiifilist toksilisust mõne organi suhtes ei ilmnenud.

6 FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos (E468)
naatriumlaurüülsulfaat (E487)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
magneesiumstearaat (E572)

Polümeerikate

makrogool 4000 (E1521)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)

titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Purustatud tabletid
Rivaroksabaani purustatud tabletid on stabiilsed vees ja õunapürees kuni 4 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/alumiiniumblistrid 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavates karpides või üheannuselised perforeeritud blistrid 10 x 1 või 100 x 1 tabletti sisaldavates karpides.
Valge läbipaistmatu lastekindla polüpropüleenkorgi ja isoleerkihiga HDPE-pudel. Pakend sisaldab 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.
Valge läbipaistmatu keeratava polüpropüleenkorgi ja isoleerkihiga HDPE-pudel. Pakend sisaldab 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tablettide purustamine
Rivaroksabaani tablette võib purustada ja segada 50 ml vees ning manustada nasogastraalsondi või maosondiga, kui on eelnevalt kontrollitud sondi paigutust maos. Seejärel tuleb sondi veega loputada. Kuna rivaroksabaani imendumine sõltub toimeaine vabanemise kohast, tuleb vältida rivaroksabaani manustamist maost kaugemale, sest see võib väheneda imendumist ja ravimi ekspositsiooni. Pärast 15 mg või 20 mg purustatud tablettide manustamist on patsienti vaja kohe enteraalselt toita.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

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

8 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/024-038

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2020

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2 KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rivaroksabaani (*rivaroxabanum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 27,90 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3 RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Tumepunast värvi, ümmargused, kaksikkumerad ligikaudu 6,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „IL3" ja teine külg on sile.

4 KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või mitme riskiteguriga, nagu südame paispuudulikkus, hüpertensioon, vanus ≥ 75 aastat, suhkurtõbi, eelnev insult või mööduv isheemiline atakk.

Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine täiskasvanutel (hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE patsiendid vt lõik 4.4).

Lapsed
Venoosse trombemboolia (VTE) ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel kehakaaluga üle 50 kg, pärast vähemalt 5-päevast esialgset parenteraalset ravi antikoagulantidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanutel
Soovitatav annus on 20 mg üks kord ööpäevas, mis on ka soovitatav maksimaalne annus.

Ravi Rivaroxaban Accord'iga tuleks jätkata pikaajaliselt, tingimusel, et insuldi ja süsteemse emboolia ennetamise kasu kaalub üles veritsusohu (vt lõik 4.4).

Kui annuse võtmine jääb vahele, peab patsient võtma Rivaroxaban Accord'i kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord päevas vastavalt soovitustele. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust samal päeval kahekordistada.

SVT ravi, KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamine täiskasvanutel
Ägeda SVT või KATE esialgse ravi soovitatav annus on 15 mg kaks korda ööpäevas esimesel kolmel nädalal, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas ravi jätkamiseks ja korduva SVT ning KATE ennetamiseks.

Patsientidel, kellel on oluliste mööduvate riskitegurite (st hiljutine suur operatsioon või trauma) poolt põhjustatud SVT või KATE, tuleb kaaluda lühikese kestusega ravi (vähemalt 3 kuud). Pikemat ravi tuleks kaaluda juhul kui SVT või KATE põhjuseks ei ole suured mööduvad riskifaktorid, idiopaatilise SVT või KATE puhul või kui patsiendil on varasemalt esinenud korduvat SVT-d või KATE-t.

Kui on näidustatud SVT ja KATE kordumise pikaajalisem ennetamine (pärast vähemalt 6-kuulise SVT või KATE ravi lõpetamist), on soovitatavaks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel on suur risk SVT või KATE kordumiseks (nt komplitseeritud kaasuvate haigustega patsiendid või juhul, kui patsiendil on tekkinud pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Rivaroxaban Accord'iga üks kord ööpäevas korduv SVT või KATE), tuleb kaaluda Rivaroxaban Accord'i annust 20 mg üks kord ööpäevas.

Ravi kestus ja annus tuleb määrata individuaalselt pärast ravist saadava kasu hoolikat hindamist võrdluses veritsusohuga (vt lõik 4.4).

	Ajavahemik	**Annustamisskeem**	**Ööpäevane koguannus**
Korduva SVT ja KATE ravi ja ennetamine	1…21. päev	15 mg kaks korda ööpäevas	30 mg
	22. päev ja edaspidi	20 mg üks kord ööpäevas	20 mg
SVT ja KATE kordumise ennetamine	Pärast vähemalt 6-kuulist SVT või KATE ravi	10 mg üks kord ööpäevas või 20 mg üks kord ööpäevas	10 mg või 20 mg

SVT/KATE raviks on saadaval ka Rivaroxaban Accord'i alustuspakend ravi esimeseks 4 nädalaks, mis hõlbustab annustamise üleminekut pärast 21. päeva 15 mg-lt 20 mg-le.

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1…21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Accord'i kohe, et tagada rivaroksabaani ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraga võtta kaks 15 mg tabletti. Patsient peab järgmisel päeval jätkama ravimi võtmist tavapäraselt 15 mg kaks korda ööpäevas vastavalt soovitustele.

Kui annuse võtmine jääb vahele üks kord ööpäevas võetava annusega ravifaasis, peab patsient võtma Rivaroxaban Accord'i kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord ööpäevas vastavalt soovitustele. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust samal päeval kahekordistada.

VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel ja noorukitel
Lastel ja alla 18-aastastel noorukitel tuleb alustada ravi Rivaroxaban Accord'iga pärast vähemalt 5-päevast esmast parenteraalset ravi antikoagulantidega (vt lõik 5.1).

Laste ja noorukite annused arvutatakse kehakaalu põhjal.
- Kehakaal 50 kg või rohkem:
  soovitatav rivaroksabaani annus on 20 mg üks kord ööpäevas. See on maksimaalne ööpäevane annus.
- Kehakaal 30…50 kg:
  soovitatav rivaroksabaani annus on 15 mg üks kord ööpäevas. See on maksimaalne ööpäevane annus.
- Alla 30 kg kehakaaluga patsientide kohta tuleb vaadata teiste turul olevate rivaroksabaani suukaudse suspensiooni graanulite ravimite omadustete kokkuvõtteid.

Tagamaks raviannuse toime säilimist tuleb regulaarselt jälgida lapse kehakaalu ja üle vaadata määratud annus. Annust võib kohandada vaid kehakaalu muutuse alusel.

Lastel ja noorukitel peab ravi kestma vähemalt 3 kuud. Kliinilise vajaduse korral võib ravi pikendada kuni 12 kuuni. Puuduvad andmed, mis toetaksid annuse vähendamist lastel pärast 6 kuud kestnud ravi. Pärast 3-kuulist ravi tuleb individuaalselt hinnata raviga jätkamise kasu ja riske, võttes arvesse tromboosi taastekkimise riski võrdluses võimaliku veritsusohuga.

Kui annuse võtmine jääb vahele, tuleb see võtta niipea kui võimalik, kuid ainult samal päeval. Kui see ei ole võimalik, tuleb jätta annus vahele ja jätkata järgmisel päeval tableti võtmist nagu varem. Patsient ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) rivaroksabaanile

- Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine:
  ravi VKA-dega tuleb lõpetada ja Rivaroxaban Accord'iga ravi tuleb alustada siis, kui rahvusvaheline standardsuhe (*International Normalised Ratio*, INR) on ≤ 3,0.
- SVT ja KATE ravi ja nende taastekke ennetamine täiskasvanutel ning VTE ravi ja selle taastekke ennetamine lastel:
  ravi VKA-dega tuleb lõpetada ja rivaroksabaaniga ravi tuleb alustada siis, kui INR on ≤ 2,5.

Patsientidel, kes lähevad VKA-delt üle Rivaroxaban Accord'ile, suurenevad INR-väärtused ebatõeselt pärast rivaroksabaani võtmist. INR ei sobi rivaroksabaan antikoagulantse toime mõõtmiseks ning seetõttu ei tohiks seda kasutada (vt lõik 4.5).

Üleminek rivaroksabaanilt K-vitamiini antagonistidele (VKA)

Üleminekul rivaroksabaanilt VKA-le võib esineda ebapiisav antikoagulatsioon. Üleminekul mistahes alternatiivsele antikoagulandile tuleb tagada pidev piisav antikoagulatsioon. Tuleb märkida, et rivaroksabaan võib soodustada INR-väärtuse suurenemist.
Patsientidele, kes lähevad rivaroksabaanilt üle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on ≥ 2,0.
Üleminekuperioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii rivaroksabaani kui ka VKA-d, ei tohi INRi määrata enne 24 tunni möödumist eelmise rivaroksabaani annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne rivaroksabaani järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Accord'i võtmine on lõpetatud, võib INRi usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Lapsed

Lapsed, kes lähevad Rivaroxaban Accord'ilt üle VKA-le, peavad jätkama Rivaroxaban Accord'i manustamist 48 tunni jooksul pärast esimest VKA annust. Pärast 2-päevast koosmanustamist peab enne Rivaroxaban Accord'i järgmise annuse võtmist tegema INR analüüsi. Rivaroxaban Accord'i ja VKA koosmanustamist soovitatakse jätkata, kuni INR on ≥ 2,0. Kui Rivaroxaban Accord'i võtmine on lõpetatud, saab INR-i usaldusväärselt määrata pärast 24 tunni möödumist viimase annuse võtmisest (vt eespool ja lõik 4.5).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt rivaroksabaanile

Täiskasvanud patsiendid ja lapsed, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama rivaroksabaaniga 0…2 tundi enne parenteraalse ravimi (nt madalmolekulaarse hepariini) järgmist plaanilist manustamist või pidevalt manustatava parenteraalse ravimi (nt intravenoosne fraktsioneerimata hepariin) kasutamise lõpetamise ajal.

Üleminek rivaroksabaanilt parenteraalsetele antikoagulantidele

Lõpetage rivaroksabaani manustamine ja parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, mil tulnuks võtta rivaroksabaani järgmine annus.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus
Täiskasvanud:
Piiratud kliinilised andmed raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) patsientidel näitavad rivaroksabaani oluliselt suurenenud plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb nendel patsientidel Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega. Ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Mõõduka (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) patsientidele kohalduvad järgmised annustamissoovitused.

- Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia, on soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

- SVT raviks, KATE raviks ja korduva SVT ning KATE ennetamiseks tuleb patsiente esimesed kolm nädalat ravida annusega 15 mg kaks korda ööpäevas.
  Seejärel, kui soovitatav annus on 20 mg üks kord ööpäevas, tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-lt üks kord ööpäevas 15 mg-le üks kord ööpäevas juhul, kui patsiendi hinnatud veritsusrisk kaalub üles SVT ja KATE kordumise riski. 15 mg kasutamise soovitus põhineb farmakokineetilisel modelleerimisel, sellise kliinilise seisundi korral ei ole seda uuritud (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).
  Kui soovitatav annus on 10 mg ööpäevas, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed:
- Kerge neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 50…80 ml/min/1,73 m^2) lapsed ja noorukid: tuginedes täiskasvanute ja laste (piiratud hulgal) kohta kogutud andmetele ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).
- Mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m^2) lapsed ja noorukid: Rivaroxaban Accord'i manustamine ei ole soovitatav, sest vastavad kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus
Rivaroxaban Accord on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Maksafunktsiooni kahjustusega laste kohta kliinilised andmed puuduvad.

Eakad
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kehakaal
Annuse kohandamine täiskasvanutel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).
Lastel määratakse annus kehakaalu põhjal.

Sugu
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kardioversioonile suunatud patsiendid
Ravi Rivaroxaban Accord'iga tohib alustada või jätkata patsientidel, kes võivad vajada kardioversiooni.
Transösofageaalse ehhokardiograafia abil läbi viidud kardioversiooni korral tuleb piisava antikoagulatsiooni tagamiseks varem antikoagulantravi mitte saanud patsientidel alustada ravi Rivaroxaban Accord'iga vähemalt 4 tundi enne kardioversiooni (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Enne kardioversiooni alustamist tuleb kõigi patsientide puhul veenduda, et nad on võtnud Rivaroxaban

Accord'i vastavalt ettekirjutustele. Ravi alustamise ja kestuse määramisel tuleb arvestada kardioversioonile suunatud patsientide antikoagulantravi kehtivate juhistega.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kellele tehakse perkutaanne koronaarinterventsioon (percutaneous coronary intervention, PCI) koos stendi paigaldamisega
Kogemusi, kus mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kes vajavad suukaudseid antikoagulante ning kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega, saavad lisaks P2Y12 inhibiitorile vähendatud annuses 15 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas (või mõõduka neerukahjustusega patsiendid kreatiniini kliirensiga 30…49 ml/min 10 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas) maksimaalselt 12 kuu jooksul, on piiratud hulgal (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed
Rivaroxaban Accord'i ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks 0…18-aastastel lastel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia. Vastavad andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Rivaroxaban Accord'i kasutada alla 18-aastastel lastel muudel näidustustel kui VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine.

Manustamisviis

Täiskasvanud
Rivaroxaban Accord on suukaudseks manustamiseks.
Tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

Tablettide purustamine
Patsientide jaoks, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, võib Rivaroxaban Accord'i tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast purustatud Rivaroxaban Accord'i 15 mg või 20 mg õhukese polümeerikattega tablettide manustamist tuleb kohe süüa.
Purustatud Rivaroxaban Accord'i tabletti võib manustada ka maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

Lapsed ja noorukid kehakaaluga üle 50 kg
Rivaroxaban Accord on suukaudseks manustamiseks.
Patsientidele tuleb soovitada neelata tablett alla koos vedelikuga, söömise ajal (vt lõik 5.2). Tablette tuleb võtta ligikaudu 24-tunniste vahedega.

Juhul kui patsient sülitab/öögib annuse kohe välja või oksendab 30 minuti jooksul pärast annuse manustamist, tuleb anda uus annus. Kui patsient oksendab hiljem kui 30 minutit pärast annuse manustamist, ei tohi uut annust manustada, järgmine annus tuleb võtta tavapärasel ajal.

Tabletti ei tohi annuse jagamiseks poolitada.

Tablettide purustamine
Patsientidel, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, tuleb kasutada rivaroksabaani suukaudse suspensiooni graanuleid. Kui patsiendile on määratud rivaroksabaani 15 mg annus ja suukaudne suspensioon ei ole kohe saadaval, võib 15 mg või 20 mg tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Purustatud tableti võib manustada nasogastraal- või maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge verejooks.

Kahjustused või seisundid, mille puhul peetakse veritsusriski märkimisväärseks. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge veritsusriskiga pahaloomulise kasvaja esinemine; hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju-, lülisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine

intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariksid; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonkonna häired.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, dalteparin jne), hepariini derivaatide (fondapariinuks jne), suukaudsete antikoagulantidega (varfariin, dabigatraaneteksilaat, apiksabaan jne) välja arvatud antikoagulantravi vahetamise eritingimustes (vt lõik 4.2) või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annuses, mis on vajalik tagamaks tsentraalse veeni- või arterikateetri avatus (vt lõik 4.5).

Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusrisk, sh tsirroosiga patsiendid, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 5.2).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav kliiniline jälgimine antikoagulatsioonravi tavade kohaselt.

Veritsemisoht

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Accord'i võtvaid patsiente jälgida hoolikalt veritsusnähtude esinemise suhtes. Suurenenud veritsusriskiga seisundite puhul tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Accord'i manustamine lõpetada. (vt lõik 4.9)

Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskesta verejookse (nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kuseteede, sh ebatavalist vaginaalset või suurenenud menstruaalverejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA–raviga. Seega, lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti asjakohasest laboratoorsest määramisest varjatud veritsuse kindlakstegemisel ja nähtava veritsuse kliinilise olulisuse määramisel.

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal suureneb veritsemisoht. Neid patsiente tuleb pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8).
Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

Kuigi rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni, saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega. See võib osutuda vajalikuks erandjuhtudel, kui rivaroksabaani plasmataseme väärtus on oluline info kliiniliste otsuste tegemisel, nt üleannustamise ja erakorralise operatsiooni puhul (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Lapsed
KNS infektsiooniga laste kohta, kellel on aju venoossete siinuste ja veenide tromboos, on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.1). Enne rivaroksabaaniga ravi alustamist ja ravi ajal tuleb hoolikalt hinnata veritsusriski.

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) täiskasvanud patsientidel võib rivaroksabaani plasmakontsentratsioon märkimisväärselt suureneda (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15…29 ml/min, tuleb Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rivaroxaban Accord'i tuleb kasutada ettevaatusega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi ravimeid, mis suurendavad rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).
Kliiniliste andmete puudumise tõttu ei soovitata Rivaroxaban Accord'i kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m^2) lastel ja noorukitel.

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Accord'i ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega (näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir). Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid ning võivad seetõttu suurendada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral (keskmiselt 2,6 korda), mis võib suurendada veritsusriski. Kliinilised andmed puuduvad laste kohta, kes saavad süsteemset ravi ravimitega, mis on samaaegselt nii CYP 3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt ravimeid, mis mõjutavad hemostaasi, nt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d), atsetüülsalitsüülhapet ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d) ja serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoreid (SNRI-d). Haavandilise seedetraktihaiguse riskiga patsientidel võib kaaluda asjakohast profülaktilist ravi (vt lõik 4.5).

Muud veritsemisohtu suurendavad tegurid

Nagu ka teisi tromboosivastaseid ravimeid, ei soovitata rivaroksabaani kasutada suurenenud veritsusohuga patsientidel, nt:
- kaasasündinud või omandatud veritsushaiguste korral;
- ravile allumata raske arteriaalse hüpertensiooni korral;
- ilma ägeda haavandita seedetraktihaiguse korral (nt põletikuline soolehaigus, ösofagiit, gastriit ja gastroösofageaalne reflukshaigus), mis võib põhjustada veritsustüsistusi;
- vaskulaarse retinopaatia korral;
- bronhektaasia või eelneva kopsuverejooksu korral.

Vähkkasvajaga patsiendid

Pahaloomulise haigusega patsientidel võib olla kõrgem risk veritsuse ja tromboosi tekkeks. Sõltuvalt kasvaja paiknemisest, patsiendi antineoplastilisest ravist ja haiguse staadiumist, tuleb aktiivse vähkkasvajaga patsientidel kaaluda tromboosivastase ravi individuaalset kasulikkust võrdluses veritsusriskiga. Seedetrakti või urogenitaaltrakti kasvajaid on rivaroksabaaniga ravi ajal seostatud suurenenud veritsusriskiga.
Rivaroksabaan on vastunäidustatud kõrge veritsusriskiga pahaloomulise kasvajaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Klapiproteesidega patsiendid

Rivaroksabaani ei tohi kasutada tromboosi profülaktikaks patsientidel, kellel on hiljuti paigaldatud aordiklapp kateetrikaudse asendamise protseduuriga (TAVR). Rivaroksabaani ohutust ja efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et rivaroksabaan tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Accord'iga soovitatav.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega

Kliinilised andmed on saadaval interventsionaalsest uuringust, mille peamiseks eesmärgiks oli ohutuse hindamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kellele tehakse PCI koos stendi

paigaldamisega. Efektiivsuse andmeid selle populatsiooni kohta on piiratud hulgal (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Andmed puuduvad selliste patsientide kohta, kellel on eelnevalt olnud insult/ mööduv isheemiline atakk.

Hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE-ga patsiendid või patsiendid, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat

Rivaroxaban Accord'i ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kellele võidakse teha trombolüüs või kopsu embolektoomia, kuna rivaroksabaani ohutust ja efektiivsust ei ole selliste kliiniliste seisundite korral tõestatud.

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), sealhulgas rivaroksabaani, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja diagnoositud antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kellel kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud tromboosi kordumise juhtude suurema esinemissagedusega, võrreldes K-vitamiini antagonistide raviga.

Spinaal-/epiduraalanesteesia või punktsioon

Neuraksiaalse anesteesia (spinaal-/epiduraalanesteesia) või spinaal-/epiduraalpunktsiooni kasutamisel on trombembooliliste tüsistuste vältimiseks tromboosivastaseid ravimeid saavatel patsientidel epiduraal- või spinaalhematoomi tekkimise oht, mis võib põhjustada pikaajalise või püsiva paralüüsi. Nende juhtude riski võib suurendada püsiepiduraalkateetri kasutamine operatsioonijärgsel perioodil või hemostaasi mõjutavate ravimite samaaegne kasutamine. Risk võib suureneda ka traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral. Patsiente tuleb sageli kontrollida neuroloogiliste häirete märkide ja sümptomite suhtes (nt tundetus või nõrkus jalgades, soolestiku või põie düsfunktsioon). Neuroloogilise häire märkamisel tuleb kiiresti panna diagnoos ja alustada ravi. Enne neuraksiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosiprofülaktikaks antikoagulante saama. Puudub kliiniline kogemus 20 mg rivaroksabaani kasutamisest nendes olukordades.
Vähendamaks rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku veritsusriski, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleb läbi viia ajal, millal rivaroksabaani antikoagulantne toime on eeldatavalt madal. Kuna piisavalt madala antikoagulantse toime täpne saabumisaeg individuaalsetel patsientidel ei ole teada, tuleb selliste diagnostiliste protseduuride korral arvestada nende pakilisusega.
Tuginedes üldistele farmakokineetilistele omadustele, peab enne epiduraalkateetri eemaldamist olema rivaroksabaani viimasest manustamisest möödunud vähemalt 2 poolväärtusaega, st vähemalt 18 tundi noortel täiskasvanutel ja 26 tundi eakatel patsientidel (vt lõik 5.2). Rivaroksabaani järgmise annuse võib manustada, kui kateetri eemaldamisest on möödunud vähemalt 6 tundi.
Traumaatilise punktsiooni korral tuleb rivaroksabaani manustamine lükata edasi 24 tunni võrra.
Neuraksiaalse kateetri paigaldamise/eemaldamise aja kohta Rivaroxaban Accord'iga ravitavatel lastel andmed puuduvad. Sellisel juhul tuleb rivaroksabaani manustamine lõpetada ja kaaluda lühitoimelise parenteraalse antikoagulandi manustamist.

Annustamissoovitused enne ja pärast invasiivseid protseduure ning kirurgilist sekkumist

Invasiivse protseduuri või kirurgilise sekkumise vajadusel tuleb Rivaroxaban Accord'i 20 mg võtmine võimalusel peatada vähemalt 24 tundi enne sekkumist, arsti kliinilise hinnangu alusel.
Kui protseduuri ei ole võimalik edasi lükata, tuleb suurenenud veritsemisohtu hinnata võrdluses sekkumisvajaduse pakilisusega.

Rivaroxaban Accord'i võtmist tuleb pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist sekkumist jätkata niipea kui võimalik, eeldusel, et kliiniline seisund seda võimaldab ja raviarsti hinnangul on saavutatud piisav hemostaas (vt lõik 5.2).

Eakad

Vanuse tõustes võib verejooksu risk suureneda (vt lõik 5.2).

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh Stevens-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja DRESS-sündroomist, mis tekkisid rivaroksabaani kasutamisel (vt lõik 4.8). Oht nende reaktsioonide tekkeks on suurim ravi alguses, enamikul juhtudel ilmnesid reaktsioonid esimestel ravinädalatel. Tõsise nahalööbe (nt edasi leviv, intensiivne ja/või villiline lööve) esmasel ilmnemisel või limaskestade kahjustusega seotud teiste ülitundlikkusnähtude tekkimisel tuleb rivaroksabaaniga ravi lõpetada.

Teave abiainete kohta

Rivaroxaban Accord sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.
See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete ulatus lastel ei ole teada. Allpool esitatud andmed koostoimete kohta on saadud täiskasvanutelt, laste puhul tuleb arvestada lõigus 4.4 esitatud hoiatusi.

CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Rivaroksabaani manustamine koos ketokonasooliga (400 mg üks kord päevas) või ritonaviiriga (600 mg kaks korda ööpäevas) tõi kaasa rivaroksabaani AUC 2,6-kordse/2,5-kordse suurenemise ja rivaroksabaani keskmise C_{max}-i 1,7-kordse/1,6-kordse suurenemise koos farmakodünaamiliste toimete märkimisväärse tugevnemisega, mis võib suurendada veritsusriski. Seetõttu ei ole soovitatav rivaroksabaani kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool või HIV proteaasi inhibiitoritega. Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

Toimeained, mis inhibeerivad tugevalt vaid üht rivaroksabaani eliminatsiooniteedest, kas CYP3A4 või P-gp-d, suurendavad rivaroksabaani kontsentratsiooni vereplasmas eeldatavasti vähem. Näiteks klaritromütsiin (500 mg kaks korda ööpäevas), mida peetakse tugevaks CYP3A4 inhibiitoriks ja mõõdukaks P-gp inhibiitoriks, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC 1,5-kordset ja C_{max}-i 1,4-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed klaritromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel. (Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid: vt lõik 4.4).

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja C_{max}-i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel.
Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja C_{max}–i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel

rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja C_{max}–i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

Flukonasool (400 mg üks kord ööpäevas), mida peetakse mõõdukaks CYP3A4 inhibiitoriks, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC 1,4-kordset ja keskmise C_{max}-i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed flukonasooliga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel. (Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.4).

Kuna olemasolevad kliinilised andmed dronedarooni kohta on piiratud, tuleb selle koosmanustamist rivaroksabaaniga vältida.

Antikoagulandid

Pärast enoksapariini (40 mg üksikannus) manustamist koos rivaroksabaaniga (10 mg üksikannus) täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa toimele ilma ühegi lisatoimeta hüübimisanalüüsidele (PT, aPTT). Enoksapariin ei mõjutanud rivaroksabaani farmakokineetikat.
Suurenenud veritsusohu tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente ravitakse samaaegselt mõnede teiste antikoagulantidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Rivaroksabaani (15 mg) ja 500 mg naprokseeni samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist veritsemisaja pikenemist ei täheldatud. Siiski võib olla inimesi, kellel farmakodünaamiline vastus väljendub tugevamalt.
Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud.
Klopidogreel (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg säilitusannus) ei näidanud farmakokineetilist koostoimet rivaroksabaaniga (15 mg), kuid teatud patsientide alarühmas täheldati veritsusaja märkimisväärset pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori tasemetega.
Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid tavaliselt suurendavad veritsusriski (vt lõik 4.4).

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) / serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)

Sarnaselt teistele antikoagulantidele, võib rivaroksabaani samaaegsel kasutamisel koos SSRI-de või SNRI-dega suureneda veritsusrisk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele. Rivaroksabaani kliinilises programmis täheldati samaaegse kasutamise korral kõigis ravirühmades arvuliselt rohkem suuri või väiksemaid kliiniliselt olulisi veritsusi.

Varfariin

Patsientide üleminekul K-vitamiini antagonistilt varfariinilt (INR 2,0…3,0) rivaroksabaanile (20 mg) või rivaroksabaanilt (20 mg) varfariinile (INR 2,0…3,0) pikenes protrombiini aeg/INR (Neoplastin) enam kui aditiivselt (individuaalselt võidakse täheldada INR-väärtuseid kuni 12), samas kui toimed aPTT-le, Xa-faktori aktiivsuse ja endogeense trombiini potentsiaali inhibeerimisele olid aditiivsed. Kui üleminekuperioodil tahetakse analüüsida rivaroksabaani farmakodünaamilisi toimeid, saab kasutada anti-faktori Xa aktiivsust, PiCT-i ja Heptesti, sest varfariin ei mõjuta neid analüüse. Neljandal päeval pärast varfariini viimase annuse manustamist peegeldasid kõik analüüsid (sh PT, aPTT, Xa-faktori aktiivsuse ja ETP inhibeerimine) ainult rivaroksabaani toimet.
Kui soovitakse analüüsida varfariini farmakodünaamilisi toimeid üleminekuperioodil, saab kasutada INR-i mõõtmist rivaroksabaani C_{trough} ajal (24 tundi pärast rivaroksabaani võtmist), sest rivaroksabaan mõjutab seda testi sellel ajal minimaalselt.
Farmakokineetilist koostoimet varfariini ja rivaroksabaani vahel ei täheldatud.

CYP3A4 indutseerijad

Rivaroksabaani manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ligikaudu 50%-list vähenemist paralleelselt farmakodünaamiliste toimete vähenemisega. Rivaroksabaani samaaegne kasutamine teiste tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna (*Hypericum perforatum*)) võib samuti põhjustada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seetõttu tuleb tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist vältida, v.a juhul, kui patsienti jälgitakse tähelepanelikult tromboosinähtude ja –sümptomite suhtes.

Teised samaaegsed ravid

Rivaroksabaani koosmanustamisel midasolaamiga (CYP3A4 substraat), digoksiiniga (P-gp substraat), atorvastatiiniga (CYP3A4 ja P-gp substraat) või omeprasooliga (prootonpumba inhibiitor) kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud. Rivaroksabaan ei inhibeeri ega indutseeri ühtegi peamist CYP-isovormi, nt CYP3A4.

Laboratoorsed näitajad

Hüübimisnäitajad (nt PT, aPTT, HepTest) muutuvad vastavalt rivaroksabaani eeldatavale toimele (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna rivaroksabaani kasutamisega kaasneb potentsiaalselt kahjulik toime reproduktiivsusele ja veritsemisoht ning on tõestatud, et rivaroksabaan läbib platsentaarbarjääri, on ravimi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

Imetamine

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on rivaroksabaan vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/vältida ravi.

Fertiilsus

Rivaroksabaani toime hindamiseks inimese fertiilsusele ei ole konkreetseid uuringuid läbi viidud. Isaste ja emaste rottide fertiilsuse uuringutes toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rivaroksabaan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud sünkoopi (esinemissagedus: aeg-ajalt) ja pearinglust (esinemissagedus: sage) (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkimisel ei tohi patsient autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rivaroksabaani ohutust on hinnatud täiskasvanutel kolmeteistkümnes keskses III faasi uuringus (vt tabel 1).

Kokku said rivaroksabaani 69 608 täiskasvanud patsienti üheksateistkümnes III faasi uuringus ja 488 last kahes II faasi ja kahes III faasi uuringus.

Tabel 1. Uuritud patsientide arv, ööpäevane koguannus ja maksimaalne ravi kestus III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel

Näidustus	**Patsientide arv***	**Ööpäevane koguannus**	**Maksimaalne ravi kestus**
Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehti plaaniline puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsioon	6097	10 mg	39 päeva
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	3997	10 mg	39 päeva
Süvaveenitromboos (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning nende kordumise ennetamine	6790	1…21. päev: 30 mg 22. päev ja edaspidi: 20 mg Pärast vähemalt 6 kuud: 10 mg või 20 mg	21 kuud
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	329	Kehakaalu järgi kohandatud annus, millega saavutatakse sarnane ekspositsioon, kui täiskasvanutel, keda ravitakse SVT näidustusel rivaroksabaani annusega 20 mg üks kord ööpäevas	12 kuud
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	7750	20 mg	41 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-iga/PAD-iga patsientidel	18 244	5 mg koosmanustatuna ASA-ga või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna ASA-ga	42 kuud

*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani
** Uuringust VOYAGER PAD

Rivaroksabaani saavatel patsientidel oli kõige sagedamini teada antud kõrvaltoime veritsemine (tabel 2) (vt ka lõik 4.4 ja selle alalõiku "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"). Kõige sagedamini teatatud veritsused olid ninaverejooks (4,5%) ja seedetrakti hemorraagia (3,8%).

Tabel 2. Verejooksu* ja aneemia esinemissagedus patsientidel, kes said rivaroksabaani kõigis lõpetatud III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel

Näidustus	**Mis tahes verejooks**	**Aneemia**
Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
Venoosse trombemboolia ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende kordumise ennetamine	23% patsientidest	1,6% patsientidest
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	39,5% patsientidest	4,6% patsientidest
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ÄKS-i järgselt	22 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	1,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-iga/PAD-iga patsientidel	6,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	0,15 juhtu 100 patsiendiaasta** kohta
	8,38 juhtu 100 patsiendiaasta kohta#	0,74 juhtu 100 patsiendiaasta kohta***,#

* Verejooksude kohta koguti andmed, nendest teatati ja neid hinnati kõigis rivaroksabaani uuringutes.
** Uuringus COMPASS on aneemia esinemissagedus väike, kuna kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.
*** Kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.
# Uuringust VOYAGER PAD

<u>Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina</u>

Allolevas tabelis 3 on kokkuvõte rivaroksabaani kasutamisel esinenud kõrvaltoimete esinemissagedusest täiskasvanutel ja lastel organsüsteemi klasside (MedDRA) ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:
väga sage (≥ 1/10)
sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)
aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
väga harv (< 1/10 000)
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 3. Kõik kõrvaltoimed, millest teatati täiskasvanud patsientidel III faasi uuringutes või turuletulekujärgse kasutamise käigus* ja lastel kahes II faasi ja kahes III faasi uuringus

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu suurenemine)[A], trombotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, sünkoop			
Silma kahjustused				
Silma hemorraagia (k.a konjunktiivi hemorraagia)				
Südame häired				
	Tahhükardia			
Vaskulaarsed häired				
Hüpotensioon, hematoom				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
Seedetrakti häired				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus[A], kõhulahtisus, oksendamine[A]	Suukuivus			

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired				
Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini taseme suurenemine, vere leelisfosfataasi taseme suurenemine[A], GGT taseme suurenemine[A]	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini taseme suurenemine (koos samaaegse ALAT-i suurenemisega või ilma selleta), kolestaas, hepatiit (sh hepatotsellulaarne kahjustus)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Sügelus (k.a aeg-ajalt generaliseerunud sügelus), lööve, ekhümoos, kutaanne ja subkutaanne hemorraagia	Urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, DRESS-sündroom	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
Jäsemevalu[A]	Hemartroos	Lihas-hemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhusündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia[B]), neerukahjustus (k.a kreatiniini sisalduse suurenemine veres, uurea sisalduse suurenemine veres)				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudulikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni. Antikoagulantidega seotud nefropaatia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Palavik[A], perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja asteenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem[A]		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Uuringud				
	LDH sisalduse suurenemine[A], lipaasi sisalduse suurenemine[A], amülaasi sisalduse suurenemine[A]			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
Protseduurijärgne hemorraagia (k.a postoperatiivne aneemia ja haava hemorraagia), kontusioon, haavast väljuv sekreet[A]		Vaskulaarne pseudoaneurüsm[C]		

A: täheldatud VTE profülaktikas täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks.
B: täheldatud väga sageli SVT ja KATE ravis ning kordumise profülaktikas naistel vanuses < 55 aastat.
C: täheldatud aeg-ajalt aterotrombootiliste haigusseisundite ennetamisel ÄKS-i järgselt (pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni).
* Valitud III faasi uuringutes rakendati eelmääratud valikulist kõrvaltoimete kohta andmete kogumise meetodit. Nende uuringute andmete analüüsimisel ei täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist ega tuvastatud ühtegi uut kõrvaltoimet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Farmakoloogilise toimemehhanismi tõttu võib rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millisest koest või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määrast või ulatusest (vt lõik 4.9 „Verejooksu kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskesta verejookse (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kuseteede, sh ebatavalist vaginaalset või suurenenud menstruaalverejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA–raviga. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib varjatud verejooksu kindlakstegemisel ja nähtava verejooksu kliinilise olulisuse määramisel olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsel määramisel, kui see on asjakohane. Veritsemisoht võib olla suurem teatavates patsiendirühmades, nt ravimata raske arteriaalse hüpertensiooniga ja/või samaaegselt hemostaasi mõjutavat ravi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4 "Verejooksu risk"). Menstruaalverejooks võib olla tugevam ja/või pikemaajalisem. Hemorraagilised tüsistused võivad avalduda nõrkuse, kahvatuse, pearingluse, peavalu või seletamatu paistetusena, düspnoena ja teadmata põhjusega šokina. Mõnedel juhtudel on aneemia tagajärjel täheldatud südameisheemia sümptomeid, nagu valu rindkeres või stenokardiat. Rivaroksabaani kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüpoperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus või antikoagulantidega seotud nefropaatia. Seetõttu tuleb kõikide antikoagulante saavate patsientide seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega.

Lapsed
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine
Ohutuse hindamine lastel ja noorukitel põhineb ohutusandmetel, mis on saadud kahest II faasi ja ühest III faasi avatud aktiivse võrdlusravimiga uuringust lastel vanuses sünnist kuni < 18 eluaastat. Rivaroksabaani ja võrdlusravimi puhul olid ohutusalased leiud erinevates laste vanusrühmades üldiselt

sarnased. Kokkuvõttes oli ohutusprofiil 412 rivaroksabaaniga ravitud lapsel sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga ja langes kokku kõigis vanuse alarühmades, kuigi hindamist piirab patsientide väike arv.
Võrreldes täiskasvanutega teatati lastel sagedamini peavalust (väga sage; 16,7%), palavikust (väga sage; 11,7%), ninaverejooksust (väga sage; 11,2%), oksendamisest (väga sage; 10,7%), tahhükardiast (sage; 1,5%), bilirubiinisisalduse suurenemisest (sage; 1,5%) ja konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemisest (aeg-ajalt; 0,7%). Sarnaselt täiskasvanute populatsioonile täheldati 6,6% (sage) neidudest (kellel on alanud menstruatsioonid) menorraagiat. Trombotsütopeeniat, mida täheldati täiskasvanute populatsioonis turuletulekujärgselt, esines lastel kliinilistes uuringutes sageli (4,6%). Lastel esinenud kõrvaltoimed olid peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel on harvadel juhtudel on teatatud kuni 1960 mg üleannustamisest. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida veritsustüsistuste või muude kõrvaltoimete tekke suhtes (vt lõik „Veritsuse kontrollimine”). Laste kohta on andmeid piiratud hulgal. Täiskasvanutel eeldatakse piiratud imendumise tõttu raviannusest suuremate rivaroksabaani annuste juures (50 mg ja enam) nn toime lage ilma plasma keskmise ekspositsiooni edasise suurenemiseta; supraterapeutiliste annuste kohta lastel andmed puuduvad.
Täiskasvanutele on saadaval rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik spetsiaalne aine alfaandeksaneet, kuid selle efektiivsus lastel ei ole tõestatud (vt alfaandeksaneedi ravimi omaduste kokkuvõtet).
Rivaroksabaani üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda aktiivsöe kasutamist.

Veritsuse kontrollimine

Kui rivaroksabaani saaval patsiendil tekib veritsustüsistus, tuleb rivaroksabaani järgmise annuse võtmine edasi lükata või ravi katkestada, nagu sobivam on. Rivaroksabaani poolväärtusaeg on täiskasvanutel ligikaudu 5…13 tundi. Populatsiooni farmakokineetika (popPK) modelleerimise põhjal prognoositud poolväärtusaeg on lastel lühem (vt lõik 5.2). Verejooksu kontrolli alla saamine tuleb korraldada individuaalselt vastavalt hemorraagia raskusastmele ja asukohale. Vajadusel võib kasutada asjakohast sümptomaatilist ravi, nt mehaanilist kompressiooni (nt tugeva epistaksise korral), kirurgilist hemostaasi koos verejooksu kontrollimise protseduuridega, vedelikuasendust ja hemodünaamilist toetusravi, veretoodete (erütrotsüütide preparaadid või värskelt külmutatud plasma, sõltuvalt kaasnevast aneemiast või koagulopaatiast) või trombotsüütide ülekannet.
Kui ülalnimetatud meetmed ei aita verejooksu kontrolli alla saada, tuleb kaaluda kas Xa faktori inhibiitori toimet neutraliseeriva aine (alfaandeksaneet) manustamist, mis on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik või spetsiifilise prokoagulantse aine, nt protrombiinikompleksi kontsentraadi (PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentraadi (APCC) või rekombinantse VIIa faktori (r-FVIIa) manustamist. Nende ravimpreparaatide kasutamise kliiniline kogemus rivaroksabaani saavatel täiskasvanutel ja lastel on käesoleval hetkel siiski väga piiratud. Soovitus põhineb ka piiratud mittekliinilistel andmetel. Tuleb kaaluda rekombinantse VIIa faktori annuse muutmist ja tiitrimist olenevalt verejooksu paranemisest. Suurte verejooksude puhul tuleb võimalusel (spetsialisti olemasolu korral) kaaluda konsulteerimist koagulatsioonialase eksperdiga (vt lõik 5.1).

Protamiinsulfaat ja K-vitamiin ei mõjuta eeldatavasti rivaroksabaani antikoagulantset toimet. Traneksaamhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokapronhappe ja aprotiniini kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel täiskasvanutel. Puudub kogemus nende ainete kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel lastel. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest

rivaroksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsitav, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, otsesed Xa faktori inhibiitorid, ATC-kood: B01AF01.

Toimemehhanism

Rivaroksabaan on väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor suukaudse biosaadavusega. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välimised teed, inhibeerides nii trombiini moodustumist kui ka trombide tekkimist. Rivaroksabaan ei inhibeeri trombiini (aktiveeritud faktor II) ega avalda tõestatud toimet trombotsüütidele.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (PT) sõltuvalt annusest ja on tihedalt seotud kontsentratsiooni tasemetega plasmas (r-väärtus on 0,98), kui analüüsimisel kasutatakse Neoplastini. Muud reaktiivid annaksid teised tulemused. PT lugem tuleb võtta sekundites, sest INR on kalibreeritud ja valideeritud ainult kumariinide jaoks ning seda ei saa kasutada ühegi teise antikoagulandi jaoks.
SVT ja KATE raviks ning nende kordumise ennetamiseks rivaroksabaani saavatel patsientidel oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiil kaks korda ööpäevas 15 mg rivaroksabaani kasutamisel 2…4 tundi pärast tableti võtmist (st maksimaalse toime ajal) vahemikus 17…32 sekundit ning üks kord ööpäevas 20 mg rivaroksabaani kasutamisel 15…30 sekundit. Minimaalse kontsentratsiooni ajal organismis (8…16 tundi pärast tableti võtmist) oli 5/95 protsentiil 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas võtmisel vahemikus 14…24 sekundit ning rivaroksabaani kasutamisel 20 mg üks kord ööpäevas (18…30 tundi pärast tableti võtmist) 13…20 sekundit.
Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kes said rivaroksabaani insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks, oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiil 1…4 tundi pärast tableti võtmist (st maksimaalse toime ajal) nendel patsientidel, keda raviti annusega 20 mg üks kord ööpäevas vahemikus 14…40 sekundit, ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel, keda raviti annusega 15 mg üks kord ööpäevas vahemikus 10…50 sekundit. Minimaalse kontsentratsiooni ajal organismis (16…36 tundi pärast tableti võtmist) oli 5/95 protsentiil 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas võtmisel vahemikus 12…26 sekundit ning mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes said rivaroksabaani 15 mg üks kord ööpäevas 12…26 sekundit.
Kliinilise farmakoloogia uuringus rivaroksabaani antikoagulantse toime elimineerimise kohta hinnati tervetel täiskasvanutel (n = 22) kahte tüüpi protrombiinikompleksi kontsentraadi (PCC) (3-faktoriline PCC: II, IX, X faktor ja 4-faktoriline PCC: II, VII, IX, X faktor) üksikannuse (50 RÜ/kg) manustamisel esinevaid toimeid. 3-faktoriline PCC vähendas keskmisi Neoplastin PT väärtusi 30 minuti jooksul ligikaudu 1,0 sekundi võrra; 4-faktorilise PCC puhul täheldati vähenemist ligikaudu 3,5 sekundi võrra. Samas oli 3-faktorilisel PCC-l suurem ja kiirem üldine toime endogeense trombiini taastekkele, kui 4-faktorilise PCC puhul (vt lõik 4.9).
Aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT) ja HepTest pikenevad samuti annusest sõltuvalt. Siiski ei soovitata neid kasutada rivaroksabaani farmakodünaamilise toime hindamiseks. Rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt vere hüübimisnäitajaid, kuid kliinilise näidustuse korral saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega (vt lõik 5.2).

Lapsed
PT (Neoplastin), aPTT ja anti-faktor Xa väärtused (kalibreeritud kvantitatiivse analüüsiga) on tihedas seoses laste plasmakontsentratsioonidega. Anti-faktor Xa ja plasmas täheldatud kontsentratsioonide vaheline seos on lineaarne; selle kalle on peaaegu 1. Võivad esineda individuaalsed kõrvalekalded,

sellistel juhtudel on anti-faktor Xa väärtused suuremad või väiksemad võrreldes vastavate plasmakontsentratsioonidega. Rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt vere hüübimisnäitajaid, kuid kliinilise vajaduse korral saab rivaroksabaani sisaldust (µg/l) määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega (rivaroksabaani plasmakontsentratsioonide vahemikud lastel vt lõik 5.2 tabel 13). Kui rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni määramiseks kasutatakse lastel anti-faktor Xa analüüsi, tuleb arvestada madalaimat määramispiiri. Efektiivsuse ja ohutuse läviväärtusi ei ole kindlaks tehtud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel
Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel. Olulises topeltpimedas uuringus ROCKET AF määrati 14 264 patsienti saama kas 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas (15 mg üks kord päevas patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli 30…49 ml/min) või varfariini (tiitritud INR-i väärtuseni 2,5; ravivahemik 2,0…3,0). Ravi keskmine kestus oli 19 kuud ja ravi üldine kestus oli kuni 41 kuud. 34,9% patsientidest raviti atsetüülsalitsüülhappega ja 11,4% raviti III klassi antiarütmikumidega, sh amiodarooniga.

Rivaroksabaani insuldi ja mitte-KNS-i süsteemse emboolia esmane liittulemusnäitaja oli samaväärne varfariiniga. Uuringuprotokollipõhisel populatsioonil esines insulti või süsteemset embooliat 188-l rivaroksabaaniga ravi saanud patsiendil (1,71% aastas) ja 241-l varfariiniga ravi saanud patsiendil (2,16% aastas) (HR = 0,79; 95% CI 0,66…0,96; samaväärsus p < 0,001). Kogu randomiseeritud ravikavatsusliku populatsiooni analüüsil leiti, et esmaseid haigusjuhte esines 269-l rivaroksabaaniga ravi saanud (2,12% aastas) ja 306-l varfariiniga ravi saanud (2,42% aastas) patsiendil (HR = 0,88; 95% CI 0,74…1,03; samaväärsus p < 0,001; paremus p = 0,117). Teiseste lõppnäitajate väärtused, mida määrati hierarhilises järjestuses ravikavatsuslikul populatsioonil, on ära toodud tabelis 4. Varfariin-ravi patsientide grupis olid INR-väärtused terapeutilises vahemikus (2,0…3,0) keskmiselt 55% ajast (mediaan, 58%; interkvartiilne vahemik 43…71). Rivaroksabaani toime ei erinenud võrdse suurusega kvartiilide vahel, kuhu jaotati uuringukeskused vastavalt ajahulgale, mil patsiendid olid eesmärgiks seatud INR vahemikus 2…3, (p = 0,74 koosmõju test). Kõrgeimas kvartiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani riskitiheduste suhe (HR) võrrelduna varfariiniga 0,74 (95% CI 0,49…1,12).
Peamise ohutusalase tulemusnäitaja esinemissagedused (suured ja mittesuured kliiniliselt olulised verejooksud) olid mõlemas ravirühmas sarnased (vt tabel 5).

Tabel 4. III faasi uuringu ROCKET AF efektiivsusalased tulemusnäitajad

Uuringu populatsioon	Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsi efektiivsuse tulemused mittevalvulaarse kodade virvendusarütmaga patsientidel		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas (15 mg üks kord ööpäevas mõõduka neerukahjustusega patsientidel) Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	Varfariin tiitritud INR-i väärtuseni 2,5 (ravivahemik 2,0…3,0) Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	HR (95% CI) p-väärtus, paremuse test
Insult ja mitte-KNS süsteemne emboolia	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74…1,03) 0,117
Insult, mitte-KNS süsteemne emboolia ja vaskulaarne surm	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84…1,05) 0,265
Insult, mitte-KNS süsteemne emboolia, vaskulaarne surm ja müokardiinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83…1,03) 0,158
Insult	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76…1,07) 0,221
Mitte-KNS süsteemne emboolia	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42…1,32) 0,308
Müokardiinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72…1,16) 0,464

Tabel 5. III faasi uuringu ROCKET AF ohutusalased tulemusnäitajad

Uuringu populatsioon	Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmaga patsiendid[a)]		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas (15 mg üks kord ööpäevas mõõduka neerukahjustusega patsientidel) Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	Varfariin tiitritud INR-i väärtuseni 2,5 (ravivahemik 2,0…3,0) Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	HR (95% CI) p-väärtus
Suured ja mittesuured kliiniliselt olulised verejooksud	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Suured verejooksud	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Verejooksust põhjustatud surm*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Kriitilise elundi verejooks*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intrakraniaalne hemorraagia*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Hemoglobiini langus*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Kahe või enama ühiku erütrotsüütide preparaadi või täisvere ülekanne*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Mittesuur kliiniliselt oluline verejooks	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Suremus kõigil põhjustel	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Ohutuspopulatsioon, ravil
* Nominaalselt oluline

Lisaks III faasi uuringule ROCKET AF, viidi läbi ka prospektiivne kontrollrühmata müügiloa saamise järgne mittesekkuv avatud kohortuuring (XANTUS), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh trombembooliad ja suured verejooksud) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 6704 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsienti, kes said kliinilise tavapraktika käigus ravi insuldi ja mitte-kesknärvisüsteemi (KNS) süsteemse emboolia ennetamiseks. Uuringus XANTUS oli keskmine $CHADS_2$ skoori väärtus 1,9 ja HAS-BLED skoori väärtus 2,0. Uuringus ROCKET AF olid vastavad keskmised näitajad 3,5 ($CHADS_2$ skoor) ja 2,8 (HAS-BLED skoor). Suure verejooksu esinemissagedus oli 2,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Surmaga lõppenud verejooksu esinemissagedus oli 0,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ja koljusisese verejooksu esinemissagedus oli 0,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Insuldi ja mitte-KNS süsteemse emboolia esinemissagedus oli 0,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Need kliinilises tavapraktikas saadud tulemused on kooskõlas ravimi ohutusprofiiliga sellel näidustusel.

Müügiloa saamise järgsesse mittesekkuvasse uuringusse oli kaasatud neljast riigist enam kui 162 000 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsienti, kes said rivaroksabaani insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks. Isheemilise insuldi esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli 0,70 (95% CI 0,44…1,13). Hospitaliseerimist vajanud veritsuste esinemissagedused 100 patsiendiaasta kohta olid järgmised: intrakraniaalne veritsus 0,43 (95% CI 0,31…0,59); seedetrakti veritsus 1,04 (95% CI 0,65…1,66); urogenitaalne veritsus 0,41 (95% CI 0,31…0,53); teised veritsused 0,40 (95% CI 0,25…0,65).

Kardioversioonile suunatud patsiendid

Prospektiivne, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline, eksploratiivne, tulemusnäitaja pimendatud hindamisega uuring X-VERT võrdles rivaroksabaani vs kohandatud annuses VKA (randomiseeritud suhtes 2:1) efektiivsust kardiovaskulaarsete juhtude ennetamises 1504-l kardioversioonile suunatud mitte-valvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendil (varem suukaudseid antikoagulante saanud ja mitte-saanud). Kardioversioonile suunatud patsientidel rakendati kas transösofageaalse ehhokardiograafia (1…5 päeva eelnevat ravi) või tavapärase kardioversiooni (vähemalt 3 nädalat eelnevat ravi) strateegiaid. Esmast efektiivsuse tulemusnäitajat (kõik kardiovaskulaarsed juhud: insult, mööduv isheemiline atakk, mitte-KNS süsteemne emboolia, müokardiinfarkt (MI) ja kardiovaskulaarne surm) esines viiel (0,5%) rivaroksabaani rühma (n = 978) patsiendil ja viiel (1,0%) VKA-rühma patsiendil (n = 492; RR 0,5; 95% CI 0,15…1,73; modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon). Peamist ohutusalast tulemusnäitajat (suur verejooks) esines vastavalt kuuel (0,6%) rivaroksabaani (n = 988) ja neljal (0,8%) VKA-rühma (n = 499) patsiendil (RR 0,76; 95% CI 0,21…2,67; ohutuspopulatsioon). See eksploratiivne uuring näitas rivaroksabaani ja VKA ravirühmas võrreldavaid efektiivsuse ja ohutusalaseid tulemusi sõltumata rakendatud kardioversiooni strateegiast.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega

Randomiseeritud avatud mitmekeskuselises uuringus (PIONEER AF-PCI) võrreldi kahe rivaroksabaani raviskeemi ning ühe VKA raviskeemi ohutust 2124 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendil, kellele tehti primaarse ateroskleroosi tõttu PCI koos stendi paigaldamisega. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 ravile, mis kestis 12 kuud. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel on eelnevalt olnud insult või mööduv isheemiline atakk.
1. rühm sai 15 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas (patsientidel kreatiniini kliirensiga 30…49 ml/min oli annuseks 10 mg üks kord ööpäevas) koos P2Y12 inhibiitoriga. 2. rühm sai 1, 6 või 12 kuu jooksul 2,5 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas koos kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga (*dual antiplatelet therapy*, DAPT, st 75 mg klopidogreeli [või mõnda teist P2Y12 inhibiitorit] koos väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappega [ASA]), millele järgnes 15 mg rivaroksabaani (või 10 mg patsientidel kreatiniini kliirensiga 30…49 ml/min) üks kord ööpäevas koos väikeses annuses ASA-ga. 3. rühm sai 1, 6 või 12 kuu jooksul kohandatud annuses VKA-d koos DAPT-iga, millele järgnes kohandatud annuses VKA koos väikeses annuses ASA-ga.
Esmaseks ohutusalaseks tulemusnäitajaks olid kliiniliselt olulised verejooksud, mis ilmnesid 1. rühmas 109 (15,7%), 2. rühmas 117 (16,6%) ja 3. rühmas 167 (24,0%) patsiendil (vastavad väärtused: HR 0,59; 95% CI 0,47…0,76; p < 0,001 ja HR 0,63; 95% CI 0,50…0,80; p < 0,001). Teisene tulemusnäitaja (kardiovaskulaarsete sündmuste (kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt või insult) liittulemusnäitaja) ilmnes 1. rühmas 41 (5,9%), 2. rühmas 36 (5,1%) ja 3. rühmas 36 (5,2%) patsiendil. Mõlemas rivaroksabaani rühmas ilmnes mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kellele tehti PCI koos stendi paigaldamisega, märkimisväärne kliiniliselt oluliste verejooksude vähenemine, võrreldes VKA rühmaga.
PIONEER AF-PCI uuringu peamiseks eesmärgiks oli ohutuse hindamine. Andmed efektiivsuse (sh trombembooliate esinemise) kohta selles patsiendipopulatsioonis on piiratud.

SVT ning KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamine
Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks ägeda SVT ja KATE esialgsel ja jätkuval ravil ning nende kordumise ennetamisel.
Neljas randomiseeritud kontrollrühmaga III faasi kliinilises uuringus (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ja Einstein Choice) uuriti rohkem kui 12 800 patsienti ning lisaks analüüsiti Einstein DVT ja Einstein PE uuringute eelnevalt kindlaks määratud koondandmeid. Üldine ravikestus oli kõigis uuringutes kombineeritult kuni 21 kuud.
Uuringus Einstein DVT uuriti ägedat SVT-d põdeva 3449 patsiendi SVT ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist (uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines sümptomaatiline KATE). Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3, 6 või 12 kuud.
Ägeda SVT ravi esimesel kolmel nädalal manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

Uuringus Einstein PE uuriti KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist 4832-l patsiendil, kellel oli äge KATE. Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3, 6 või 12 kuud.
Ägeda KATE esialgseks raviks manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

Nii Einstein DVT kui ka Einstein PE uuringus koosnes võrdlus-raviskeem enoksapariini manustamisest vähemalt viie päeva vältel kombinatsioonis VKA-ga, kuni PT/INR jõudis ravivahemikku (≥ 2,0). Ravi jätkus VKA-ga, mille annus kohandati PT/INR-i väärtuste hoidmiseks ravivahemikus 2,0…3,0.

Uuringus Einstein Extension uuriti SVT või KATE-ga 1197 patsiendil korduva SVT ja KATE ennetamist. Patsientidel, kes olid lõpetanud 6 kuni 12 kuud kestva venoosse trombemboolia ravi, kestis sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust ravi lisaks 6 või 12 kuud. 20 mg üks kord ööpäevas manustatavat rivaroksabaani võrreldi platseeboga.

Uuringutes Einstein DVT, Einstein PE ja Einstein Extension kasutati ühesuguseid eelnevalt fikseeritud esmaseid ja teiseseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE komposiidina. Teisest efektiivsuse tulemusnäitajat määratleti korduva SVT, mittefataalse KATE ja mis tahes põhjusel suremuse komposiidina.

Uuringus Einstein Choice uuriti 3396-l sümptomaatilise SVT ja/või KATE diagnoosiga 6…12-kuulise antikoagulantravi lõpetanud patsiendil fataalse KATE või mittefataalse sümptomaatilise korduva SVT või KATE ennetamist. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellele oli näidustatud jätkuv antikoagulantravi terapeutilises annuses. Ravi kestus oli sõltuvalt individuaalsest randomiseerimise kuupäevast kuni 12 kuud (mediaan 351 päeva). Rivaroksabaani annust 20 mg üks kord ööpäevas ja rivaroksabaani annust 10 mg üks kord ööpäevas võrreldi atsetüülsalitsüülhappe annusega 100 mg üks kord ööpäevas.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE komposiidina.

Uuringus Einstein DVT (vt tabel 6) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja poolest samaväärne enoksapariin/VKA-ga ($p < 0,0001$ (samaväärsuse test); HR: 0,680 (0,443…1,042), $p = 0,076$ (paremuse test)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,67 (95% CI: 0,47…0,95), nominaalse p-väärtusega $p = 0,027$) rivaroksabaani kasuks. INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 60,3% keskmisest ravil oldud 189-st päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 55,4%, 60,1% ning 62,8% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2,0…3,0 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,932$ koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI: 0,35…1,35).

Esinemissagedused esmase ohutuse tulemusnäitaja (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) ja ka teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) kohta olid mõlemas ravirühmas sarnased.

Tabel 6. III faasi uuringu Einstein DVT efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	3449 patsienti sümptomaatilise ägeda süvaveenitromboosiga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan[a)] 3, 6 või 12 kuud N = 1731	Enoksapariin/VKA[b)] 3, 6 või 12 kuud N = 1718
Sümptomaatiline korduv VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Sümptomaatiline korduv KATE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Sümptomaatiline korduv SVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	1 (0,1%)	0
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Suured verejooksud	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le
* p < 0,0001 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 0,680 (0,443…1,042), p = 0,076 (paremus)

Uuringus Einstein PE (vt tabel 7) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas samaväärne enoksapariini/VKA-ga (p = 0,0026 (samaväärsuse test); riskitiheduste suhe: 1,123 (0,749...1,684)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,849 ((95% CI: 0,633…1,139), nominaalse p-väärtusega p = 0,275). INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 63% keskmisest ravil oldud 215-st päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 57%, 62% ning 65% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2…3 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist (p = 0,082 koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI: 0,277…1,484).

Esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) esinemissagedused oli rivaroksabaani ravirühmas veidi madalamad (10,3% (249/2412)) kui enoksapariini/VKA ravirühmas (11,4% (247/2405)). Teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani rühmas madalam (1,1% (26/2412)) kui enoksapariini/VKA rühmas (2,2% (52/2405)), riskitiheduste suhtega 0,493 (95% CI: 0,308...0,789).

Tabel 7. III faasi uuringu Einstein PE efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	4832 patsienti sümptomaatilise ägeda KATE-ga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan[a)] 3, 6 või 12 kuud N = 2419	Enoksapariin/VKA[b)] 3, 6 või 12 kuud N = 2413
Sümptomaatiline korduv VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv KATE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Sümptomaatiline korduv SVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	0	2 (< 0,1%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Suured verejooksud	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le
* p < 0,0026 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 1,123 (0,749…1,684)

Uuringute Einstein DVT ja PE tulemuste põhjal teostati eelnevalt määratletud koondanalüüs (vt tabel 8).

Tabel 8. III faasi uuringute Einstein DVT ja Einstein PE koondanalüüsi efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	8281 patsienti sümptomaatilise ägeda SVT või KATE-ga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan[a)] 3, 6 või 12 kuud N = 4150	Enoksapariin/VKA[b)] 3, 6 või 12 kuud N = 4131
Sümptomaatiline korduv VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Sümptomaatiline korduv KATE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Sümptomaatiline korduv SVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Suured verejooksud	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le
* p < 0,0001 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 1,75 suhtes); HR: 0,886 (0,661…1,186)

Koondanalüüsi eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,771 ((95% CI: 0,614…0,967), nominaalne p-väärtus p = 0,0244).

Uuringus Einstein Extension (vt tabel 9) oli rivaroksabaan platseebost parem nii esmaste kui ka

teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate osas. Esmase ohutuse tulemusnäitaja osas (suured verejooksud) oli juhtude esinemissagedus platseeboga võrreldes arvuliselt mitteoluliselt suurem patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas. Teisese ohutuse tulemusnäitaja osas (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) oli esinemissagedus võrreldes platseeboga suurem patsientidel, keda raviti 20 mg rivaroksabaaniga üks kord ööpäevas.

Tabel 9. III faasi uuringu Einstein Extension efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	1197 patsienti jätkuva ravi ja korduva venoosse trombemboolia ennetamisega	
Raviannus ja ravi kestus	Rivaroksabaan[a)] 6 või 12 kuud N = 602	Platseebo 6 või 12 kuud N = 594
Sümptomaatiline korduv VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Sümptomaatiline korduv KATE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Sümptomaatiline korduv SVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Suured verejooksud	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas
* p < 0,0001 (paremus), HR 0,185 (0,087…0,393)

Esmase efektiivsusalase tulemusnäitaja poolest oli rivaroksabaani 20 mg ja rivaroksabaani 10 mg annus uuringus Einstein Choice (vt tabel 10) parem võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutusalase tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani 20 mg (üks kord ööpäevas) ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnane atsetüülsalitsüülhappe 100 mg annusega.

Tabel 10: III faasi uuringu Einstein Choice efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	3396 patsiendil venoosse trombemboolia kordumise jätkuv ennetamine		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas N = 1107	Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas N = 1127	ASA 100 mg üks kord ööpäevas N = 1131
Ravikestuse mediaan [interkvartiilne vahemik]	349 [189…362] päeva	353 [190…362] päeva	350 [186…362] päeva
Sümptomaatiline korduv VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Sümptomaatiline korduv KATE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Sümptomaatiline korduv SVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fataalne KATE / surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Sümptomaatiline korduv VTE, müokardiinfarkt, insult või mitte-KNS süsteemne emboolia	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)

Suured verejooksud	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv VTE või suur verejooks (kliiniline kasu)	23 (2,1%)PPP^{+}	17 (1,5%)PPP^{++}	53 (4,7%)

* p < 0,001 (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20…0,59)
** p < 001 (paremus) rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,26 (0,14…0,47)
PPP^{+} PPPRivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,44 (0,27…0,71), p = 0,0009 (nominaalne)
PPP^{++}PPP Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,32 (0,18…0,55), p < 0,0001 (nominaalne)

Lisaks III faasi uuringute programmile EINSTEIN, viidi läbi ka prospektiivne mittesekkuv avatud kohortuuring (XALIA), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh korduv VTE, suured verejooksud ja surm) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 5142 ägeda süvaveenitromboosiga patsienti, kellel uuriti kliinilises tavapraktikas rivaroksabaani pikaajalise kasutamise ohutust võrrelduna standardse antikoagulantraviga. Suurte verejooksude, korduva VTE ja surma (mis tahes põhjusel) esinemissagedused olid vastavalt 0,7%, 1,4% ja 0,5%.
Erinevate ravirühmade patsientide uuringueelsed näitajad ei olnud sarnased. Ravirühmadevahelisi erinevusi esines sh vanuse, vähkkasvaja olemasolu ning neerufunktsiooni kahjustuse osas. Uuringueelsete erinevuste kohandamiseks kasutati eelnevalt määratletud tõenäosusel põhinevat stratifitseeritud analüüsi, kuid sellest hoolimata võisid segavad faktorid siiski uuringu tulemusi mõjutada. Kohandatud riskitiheduste suhted rivaroksabaani ja standardravi võrdluses olid järgmised: suured verejooksud 0,77 (95% CI 0,40…1,50), korduv VTE 0,91 (95% CI 0,54…1,54), surm (mis tahes põhjusel) 0,51 (95% CI 0,24…1,07).
Need kliinilises tavapraktikas saadud tulemused on kooskõlas ravimi ohutusprofiiliga sellel näidustusel.

Müügiloa saamise järgsesse mittesekkuvasse uuringusse oli kaasatud neljast riigist enam kui 40 000 patsienti (vähkkasvaja diagnoosita anamneesis), kes said SVT ja KATE raviks või taastekke ennetamiseks rivaroksabaani. Patsiendi hospitaliseerimist vajanud sümptomaatilise/kliiniliselt väljendunud VTE ja teiste trombembooliate esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli vahemikus 0,64 (95% CI 0,40…0,97) Ühendkuningriigis kuni 2,30 (95% CI 2,11…2,51) Saksamaal. Hospitaliseerimist vajanud veritsuste esinemissagedused 100 patsiendiaasta kohta olid järgmised: intrakraniaalne veritsus 0,31 (95% CI 0,23…0,42); seedetrakti veritsus 0,89 (95% CI 0,67…1,17); urogenitaalne veritsus 0,44 (95% CI 0,26…0,74); teised veritsused 0,41 (95% CI 0,31…0,54).

<u>Lapsed</u>
<u>*VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel*</u>
Kuues avatud mitmekeskuselises uuringus uuriti kokku 727 ägeda VTE diagnoosiga last, kellest 528 said rivaroksabaani. Kehakaalu järgi kohandatud annustamisega saavutati lastel (sünnist kuni < 18 eluaastat) sarnane rivaroksabaani ekspositsioon, kui täiskasvanutel, keda raviti SVT näidustusel rivaroksabaani 20 mg annusega üks kord ööpäevas III faasi uuringus (vt lõik 5.2).
Randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga avatud mitmekeskuselisse III faasi kliinilisse uuringusse EINSTEIN Junior kaasati 500 ägeda VTE diagnoosiga last (alates sünnist kuni < 18-aastased).

Uuringus osales 276 last vanuses 12…< 18 aastat, 101 last vanuses 6…< 12 aastat, 69 last vanuses 2…< 6 aastat ja 54 last vanuses < 2 aastat.

Indeks-VTE-ks määratleti kas tsentraalveenikateetriga seotud VTE (*central venous catheter-related VTE*, CVC-VTE, 90/335 patsiendist rivaroksabaani rühmas ja 37/165 patsiendist võrdlusravimi rühmas), aju venoossete siinuste ja/või veenide tromboos (*cerebral vein and sinus thrombosis*, CVST,

74/335 patsiendist rivaroksabaani rühmas ja 43/165 patsiendist võrdlusravimi rühmas) ja kõik muud, sh SVT ja KATE (mitte-CVC-VTE, 171/335 patsiendist rivaroksabaani rühmas ja 85/165 patsiendist võrdlusravimi rühmas). Indekstromboosi kõige sagedasem esinemisvorm oli 12…< 18-aastastel lastel mitte-CVC-VTE (211 patsienti; 76,4%), 6…< 12-aastastel lastel ja 2…< 6-aastastel lastel CVST (vastavalt 48 patsienti; 47,5% ja 35 patsienti; 50,7%) ning alla 2-aastastel lastel CVC-VTE (37 patsienti; 68,5%). Rivaroksabaani rühmas alla 6-kuustel imikutel CVST ei esinenud. CVST-ga lastest oli 22 patsiendil KNS infektsioon (13 patsiendil rivaroksabaani rühmas ja 9 patsiendil võrdlusravimi rühmas).

438 lapsel (87,6%) kutsusid VTE esile püsivad, mööduvad või mõlemad (püsivad ja mööduvad) riskitegurid.

Patsiendid said alguses vähemalt 5 päeva ravi fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarse hepariini või fondapariinuksiga ja randomiseeriti seejärel uuringu 3-kuuliseks (CVC-VTE-ga alla 2-aastastel lastel 1-kuuliseks) põhiperioodiks suhtes 2 : 1 saama kas rivaroksabaani (kehakaalul põhinev annustamine) või võrdlusravimit (hepariinid, VKA). Uuringu põhiperioodi lõpus korrati enne ravi alustamist tehtud piltuuringut, kui see oli kliiniliselt võimalik. Sellel ajahetkel võis ravi lõpetada või uuringuarsti otsusel jätkata edasi kuni 12 kuuni (kogukestus) (CVC-VTE-ga alla 2-aastastel lastel kuni 3 kuuni).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE. Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli suurte verejooksude ja kliiniliselt oluliste mittesuurte verejooksude koondnäitaja. Sõltumatu hindamiskomitee, kellele oli ravirühmadesse jaotus pimendatud, hindas tsentraalselt kõiki efektiivsuse ja ohutuse tulemusnäitajaid. Efektiivsuse ja ohutuse tulemused on esitatud tabelites 11 ja 12 allpool.

VTE kordumist esines rivaroksabaani ravirühmas 4 patsiendil 335-st ja võrdlusravimi rühmas 5 patsiendil 165-st. Suurtest ja kliiniliselt olulistest mittesuurtest verejooksudest (koondnäitaja) teatati rivaroksabaani ravirühmas 10 patsiendil 329-st (3%) ja võrdlusravimi rühmas 3 patsiendil 162-st (1,9%). Kliinilisest netokasust (sümptomaatiline korduv VTE pluss suured verejooksud) teatati rivaroksabaani ravirühmas 4 patsiendil 335-st ja võrdlusravimi rühmas 7 patsiendil 165-st. Piltuuringu kordamisel ilmnes trombi normaliseerumine rivaroksabaani ravi saanud 128 patsiendil 335-st ja 43 võrdlusravimi rühma patsiendil 165-st. Need leiud olid erinevates vanuserühmades sarnased. Rivaroksabaani ravirühmas esines ravist tingitud mis tahes verejookse 119 lapsel (36,2%), võrdlusravimi rühmas 45 lapsel (27,8%).

Tabel 11. Efektiivsuse tulemusnäitajad uuringu põhiperioodi lõpus

Sündmus	Rivaroksabaan N = 335*	Võrdlusravim N = 165*
Korduv VTE (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja)	4 (1,2%; 95% CI 0,4%...3,0%)	5 (3,0%; 95% CI 1,2%...6,6%)
Koondnäitaja: sümptomaatiline korduv VTE + asümptomaatiline halvenemine korduval piltuuringul	5 (1,5%; 95% CI 0,6%...3,4%)	6 (3,6%; 95% CI 1,6%...7,6%)
Koondnäitaja: sümptomaatiline korduv VTE + asümptomaatiline halvenemine + muutuse puudumine korduval piltuuringul	21 (6,3%; 95% CI 4,0%...9,2%)	19 (11,5%; 95% CI 7,3%...17,4%)
Normaliseerumine korduval piltuuringul	128 (38,2%; 95% CI 33,0%...43,5%)	43 (26,1%; 95% CI 19,8%...33,0%)
Koondnäitaja: sümptomaatiline korduv VTE + suur verejooks (kliiniline netokasu)	4 (1,2%; 95% CI 0,4%...3,0%)	7 (4,2%; 95% CI 2,0%...8,4%)
Kopsuarteri trombemboolia (surmaga lõppenud või mitte)	1	1

	(0,3%; 95% CI 0,0%...1,6%)	(0,6%; 95% CI 0,0%...3,1%)

* Täisanalüüsi valim, kõik randomiseeritud lapsed

Tabel 12. Ohutuse tulemusnäitajad uuringu põhiperioodi lõpus

	Rivaroksabaan N = 329*	**Võrdlusravim N = 162***
Koondnäitaja: suur verejooks + kliiniliselt oluline mittesuur verejooks (esmane ohutuse tulemusnäitaja)	10 (3,0%; 95% CI 1,6%...5,5%)	3 (1,9%; 95% CI 0,5%...5,3%)
Suur verejooks	0 (0,0%; 95% CI 0,0%...1,1%)	2 (1,2%; 95% CI 0,2%...4,3%)
Ravist tingitud mis tahes verejooks	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* Ohutusanalüüsi valim, kõik randomiseeritud ja vähemalt ühe annuse uuringuravimit saanud lapsed

Rivaroksabaani efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid VTE-ga laste populatsioonis ja SVT/KATE-ga täiskasvanute populatsioonis suures osas sarnased. Siiski oli VTE-ga laste populatsioonis mis tahes verejooksuga patsientide osakaal suurem kui SVT/KATE-ga täiskasvanute populatsioonis.

Kõrge riskiga antifosfolipiidsündroomiga patsiendid, kellel kõik kolm näitajat on positiivsed

Uurija sponsoreeritud avatud mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus, milles tulemusnäitajat hinnati pimendatult, võrreldi rivaroksabaani ja varfariini kasutamist kõrge tromboosiriskiga antifosfolipiidsündroomi diagnoosiga patsientidel (anamneesis tromboos), kellel kõik kolm antifosfolipiidsündroomi näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) olid positiivsed. Pärast 120 patsiendi kaasamist lõpetati uuring ennetähtaegselt, kuna rivaroksabaani rühmas esines liiga palju tüsistusi. Keskmine jälgimisperiood oli 569 päeva. 59 patsienti randomiseeriti saama 20 mg rivaroksabaani (15 mg patsientidele kreatiniini kliirensiga (CrCl) < 50 ml/min) ja 61 patsienti varfariini (INR 2,0…3,0). Rivaroksabaani ravirühmas esines trombembooliat 12% patsientidest (4 isheemilist insulti ja 3 müokardiinfarkti), varfariini rühma randomiseeritud patsientidel trombembooliast ei teatatud. Suuri verejookse esines rivaroksabaani rühmas 4 patsiendil (7%) ja varfariini rühmas 2 patsiendil (3%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rivaroksabaani sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta trombemboolia ärahoidmise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Järgmine teave põhineb täiskasvanutelt saadud andmetel.
Rivaroksabaan imendub kiiresti; maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 2…4 tundi pärast tableti sissevõtmist.
Rivaroksabaan imendub suukaudselt võetuna peaaegu täielikult ja suukaudne biosaadavus on 2,5 mg ja 10 mg tabletiannuse korral suur (80…100%) ega olene tühjast või täis kõhust. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg annuse AUC-d ega C_{max}-i.
Tühja kõhuga võetava 20 mg tableti puhul oli vähenenud imendumise tõttu suukaudne biosaadavus 66%. Rivaroksabaani 20 mg tablettide võtmisel koos toiduga täheldati keskmise AUC suurenemist 39% võrra võrreldes tühja kõhuga võetava tabletiga. See osutab peaaegu täielikule imendumisele ja suurele suukaudsele biosaadavusele. Rivaroksabaani 15 mg ja 20 mg tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 4.2).

Rivaroksabaani farmakokineetika on tühja kõhu korral kuni annuseni umbes 15 mg üks kord päevas enam-vähem lineaarne. Täis kõhuga võtmisel avaldus rivaroksabaani 10 mg, 15 mg ja 20 mg tablettidel proportsionaalne seos annusega. Suurematel annustel on rivaroksabaani imendumine piiratud lahustuvusega, annuse suurenedes vähenevad biosaadavus ja imendumismäär. Rivaroksabaani farmakokineetiliste omaduste variaablus on mõõdukas, indiviididevahelise varieerumisega (CV %) vahemikus 30%–40%.
Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja C_{max}–i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole proksimaalses osas. Plasmasisaldus väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas või ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist maost kaugemale, sest see võib põhjustada rivaroksabaani imendumise ja plasmasisalduse vähenemist.
Võrdluses terve tableti manustamisega oli 20 mg rivaroksabaani biosaadavus (AUC ja C_{max}) võrreldav nii õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maosondi kaudu manustatuna, millele järgnes vedela toidu söömine. Arvestades rivaroksabaani ennustatavat annusest sõltuvat farmakokineetilist profiili, kehtivad käesolevast uuringust saadud biosaadavuse tulemused tõenäoliselt ka rivaroksabaani väiksemate annuste kohta.

Lapsed
Tagamaks usaldusväärset annustamist manustati lastele rivaroksabaani tablett või suukaudne suspensioon koos tavapärase vedeliku kogusega toitmise või söömise ajal või kohe pärast seda. Sarnaselt täiskasvanutele imendub rivaroksabaan lastel kiiresti pärast tableti või suukaudse suspensiooni suukaudset manustamist. Erinevusi imendumise kiiruse ja imendumise määra osas (tablett vs suukaudse suspensiooni graanulid) ei täheldatud. Kuna intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed laste kohta puuduvad, ei ole lastel rivaroksabaani absoluutne biosaadavus teada. Suurenevate annuste puhul tuvastati suhtelise biosaadavuse vähenemine (mg/kg kehakaalu kohta), mis viitab piiratud imendumisele suuremate annuste puhul (isegi koos toiduga manustamisel). Rivaroksabaani 20 mg tablette tuleb manustada toitmise ajal või koos toiduga (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Täiskasvanutel on seondumine plasmavalkudega suur – ligikaudu 92…95% ja peamiseks seondumiskomponendiks on seerumi albumiin. Jaotusruumala on mõõdukas, V_{ss} on ligikaudu 50 liitrit.

Lapsed
Puuduvad spetsiifiliselt andmed rivaroksabaani plasmavalkudega seondumise kohta lastel. Samuti puuduvad laste kohta rivaroksabaani intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed. Rivaroksabaani suukaudse manustamise järgse farmakokineetilise modelleerimise põhjal prognoositud Vss laste populatsioonis (vanusevahemikus 0…< 18 aastat) oleneb kehakaalust ja seda saab kirjeldada allomeetrilise funktsiooniga; isikul kehakaaluga 82,8 kg on keskmine Vss 113 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Täiskasvanutel laguneb ligikaudu 2/3 manustatud rivaroksabaani annusest metabolismi käigus ning pool sellest elimineeritakse seejärel neerude kaudu ja ülejäänud pool roojaga. 1/3 manustatud rivaroksabaani annusest eritub otse muutumatul kujul, peamiselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel neerude kaudu uriiniga.
Rivaroksabaan metaboliseerub CYP3A4, CYP2J2 ja CYP-sõltumatute mehhanismide kaudu. Morfolinoonrühma oksüdatiivne lõhustamine ja amiidsidemete hüdrolüüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja Bcrp (rinnavähi resistentne valk) substraat.
Muutumatul kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenoosset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5…9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11…13 tundi.

Lapsed
Metabolismi puudutavad spetsiifilised andmed laste kohta puuduvad. Samuti puuduvad laste kohta rivaroksabaani intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed. Rivaroksabaani suukaudse manustamise järgse farmakokineetilise modelleerimise põhjal prognoositud kliirens laste populatsioonis (vanusevahemikus 0…< 18 aastat) oleneb kehakaalust ja seda saab kirjeldada allomeetrilise funktsiooniga; isikul kehakaaluga 82,8 kg on keskmine kliirens 8 l/h. Populatsiooni farmakokineetika modelleerimisel saadud jaotumise poolväärtusaja (t1/2) geomeetriline keskmine langeb vanuse vähenedes, olles 4,2 h noorukitel, ligikaudu 3 h 2…12-aastastel lastel ning väheneb lastel vanuses 0,5…< 2 aastat 1,9 tunnini ja alla 0,5-aastastel lastel 1,6 tunnini.

Erirühmad

Sugu
Täiskasvanud mees- ja naissoost patsientidel kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetilistes ja farmakodünaamilistes parameetrites ei esinenud. Esmasel andmeanalüüsil ei ilmnenud poiss- ja tütarlastel olulisi erinevusi rivaroksabaani ekspositsiooni osas.

Eakad
Eakatel patsientidel ilmnesid võrreldes nooremate patsientidega kõrgemad plasmakontsentratsioonid, kusjuures AUC keskmised väärtused olid ligikaudu 1,5-korda kõrgemad peamiselt vähenenud (näiva) kogukliirensi ja renaalse kliirensi tõttu. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Erinevad kehakaalu kategooriad
Täiskasvanutel mõjutasid äärmuslikud kehakaalu väärtused (< 50 kg või > 120 kg) rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vaid vähesel määral (vähem kui 25%). Annuse kohandamine ei ole vajalik. Lastel põhineb rivaroksabaani annus kehakaalul. Esmasel andmeanalüüsil ei ilmnenud, et alakaalulisus või rasvumine mõjutaks oluliselt rivaroksabaani ekspositsiooni lastel.

Erinevused etniliste gruppide vahel
Täiskasvanutel ei täheldatud rivaroksabaani farmakokineetikat ja farmakodünaamikat puudutavaid kliiniliselt olulisi erinevusi patsientide erinevate etniliste gruppide (kaukaaslased, afroameeriklased, hispaanlased, jaapanlased või hiinlased) vahel.

Esmasel andmeanalüüsil ei ilmnenud rivaroksabaani ekspositsioonis olulisi etnilisest päritolust tulenevaid erinevusi Jaapani, Hiina või Aasia päritolu lastel (väljaspool Jaapanit ja Hiinat) võrreldes laste üldpopulatsiooniga.

Maksakahjustus
Tsirroosi põdevatel kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass A) ilmnesid ainult väikesed muutused rivaroksabaani farmakokineetikas (rivaroksabaani AUC keskmiselt 1,2-kordne suurenemine), mis oli peaaegu sarnane tervete kontrollrühmaga. Tsirroosi põdevatel mõõduka maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seondumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eliminatsioon neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.
Xa faktori aktiivsuse inhibeerimine suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 2,6 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt 2,1 korda. Mõõduka maksakahjustusega patsiendid olid rivaroksabaani suhtes tundlikumad, mille tulemusena kontsentratsiooni ja protrombiiniaja farmakodünaamiline ja farmakokineetiline kõver oli järsem. Rivaroksabaan on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 4.3). Kliinilised andmed maksakahjustusega laste kohta puuduvad.

Neerukahjustus
Täiskasvanutel näitasid kreatiniini kliirensi mõõtmistulemused rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel tõusis rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-kordselt. Farmakodünaamiliste toimete vastav suurenemine oli rohkem väljendunud. Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel suurenes Xa faktori aktiivsuse üldine inhibeerimine vastavalt 1,5; 1,9 ja 2,0 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt vastavalt 1,3; 2,2 ja 2,4 korda. Patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min, andmed puuduvad.
Plasmavalkudega ulatusliku seondumise tõttu eeldatakse, et rivaroksabaan ei ole dialüüsitav. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole ravimit soovitatav kasutada. Patsientidel kreatiniini kliirensiga 15…29 ml/min, tuleb rivaroksabaani kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4). Kliinilised andmed mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m^2) üle üheaastaste laste kohta puuduvad.

Patsientide farmakokineetilised andmed

Patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas ägeda SVT raviks oli kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (ennustatav intervall 90%) 2…4 tundi pärast annust (näitab ligikaudset maksimaalset ja minimaalset kontsentratsiooni annustamisintervalli ajal) 215 mikrogrammi/l (22…535 mikrogrammi/l) ja 24 tundi pärast annust vastavalt 32 mikrogrammi/l (6…239 mikrogrammi/l).

Tabelis 13 on esitatud kokkuvõte kontsentratsioonide geomeetrilistest keskmistest (90% intervall) ägeda VTE-ga lastel, kes said rivaroksabaani kehakaalu järgi kohandatud annustes, millega saavutati sarnane ekspositsioon, kui täiskasvanud SVT-ga patsientidel, kes said rivaroksabaani annuses 20 mg üks kord ööpäevas. Proovid võeti annustamiste suhtes aegadel, mil kontsentratsioonid peaksid olema maksimaalsed ja minimaalsed.

Tabel 13. Kokkuvõtlikud statistilised andmed rivaroksabaani plasmakontsentratsioonide kohta (µg/l) (geomeetriline keskmine, 90% ennustusintervall) püsikontsentratsiooni tingimustes raviskeemi ja vanuse järgi

Ajavahemikud								
Üks kord ööpäevas	**N**	**12...<18 aastat**	**N**	**6...< 12 aastat**				
2,5...4 h pärast manustamist	171	241,5 (105...484)	24	229,7 (91,5...777)				
20...24 h pärast manustamist	151	20,6 (5,69...66,5)	24	15,9 (3,42...45,5)				
Kaks korda ööpäevas	**N**	**6...< 12 aastat**	**N**	**2...< 6 aastat**	**N**	**0,5...< 2 aastat**		
2,5...4 h pärast manustamist	36	145,4 (46,0...343)	38	171,8 (70,7...438)	2	n,c,		
10...16 h pärast manustamist	33	26,0 (7,99...94,9)	37	22,2 (0,25...127)	3	10,7 (n,c,...n,c,)		
Kolm korda ööpäevas	**N**	**2...< 6 aastat**	**N**	**Sünnist...< 2 aastat**	**N**	**0,5...< 2 aastat**	**N**	**Sünnist... < 0,5 aastat**
0,5...3h pärast manustamist	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 h pärast manustamist	5	33,2 (18,7...99,7)	23	18,7 (10,1...36,5)	12	21,4 (10,5...65,6)	11	16,1 (1,03...33,6)

n.c. = ei arvutatud (*not calculated*)
Statistika arvutustes asendati LLOQ (madalaim määramispiir, ing *lower limit of quantification*) alla jäävad väärtused 1/2 LLOQ väärtusega (LLOQ = 0,5 µg/l).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5…30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini E_{max} mudel. PT puhul kirjeldas andmeid üldjuhul kõige paremini lineaarse sirglõigu mudel. Kalle erines oluliselt olenevalt kasutatud PT reaktiivist. Neoplastin PT kasutamisel oli PT ravi algul ligikaudu 13 s ja kalle ligikaudu 3…4 s (100 µg/l). II ja III faasi farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste analüüside tulemused olid kooskõlas tervetel uuringus osalejatel määratud andmetega.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia, ei ole tõestatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid põhiliselt põhjustatud rivaroksabaani ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest. Rottidel tõusid kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel IgG ja IgA tasemed vereplasmas.
Toimet isaste või emaste rottide fertiilsusele ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, mis on seotud rivaroksabaani farmakoloogilise toimemehhanismiga (nt hemorraagilised tüsistused). Kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul esines embrüo/loote toksilisust (implantatsioonijärgne kaotus, luustumise aeglustumine/kiirenemine, rohked heledad maksaplekid) ja tavaliste väärarengute sagenemist ning platsenta muutusi. Rottide sünnieelses ja -järgses uuringus täheldati järglaste elujõulisuse vähenemist annustel, mis olid emasloomadele toksilised.

Uuringus, kus noortele rottidele manustati alates 4. päevast pärast sündi kuni kolme kuu jooksul rivaroksabaani, täheldati annusest sõltumatut periinsulaarsete verejooksude sagenemist. Spetsiifilist toksilisust mõne organi suhtes ei ilmnenud.

6 FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos (E468)
naatriumlaurüülsulfaat (E487)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
magneesiumstearaat (E572)

Polümeerikate

makrogool 4000 (E1521)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Purustatud tabletid
Rivaroksabaani purustatud tabletid on stabiilsed vees ja õunapürees kuni 4 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/alumiiniumblistrid 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavates karpides või üheannuselised perforeeritud blistrid 10 x 1 või 100 x 1 tabletti sisaldavates karpides.
Valge läbipaistmatu lastekindla polüpropüleenkorgi ja isoleerkihiga HDPE-pudel. Pakend sisaldab 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.
Valge läbipaistmatu keeratava polüpropüleenkorgi ja isoleerkihiga HDPE-pudel. Pakend sisaldab 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tablettide purustamine
Rivaroksabaani tablette võib purustada ja segada 50 ml vees ning manustada nasogastraalsondi või maosondiga, kui on eelnevalt kontrollitud sondi paigutust maos. Seejärel tuleb sondi veega loputada. Kuna rivaroksabaani imendumine sõltub toimeaine vabanemise kohast, tuleb vältida rivaroksabaani manustamist maost kaugemale, sest see võib väheneda imendumist ja ravimi ekspositsiooni. Pärast 15 mg või 20 mg purustatud tablettide manustamist on patsienti vaja kohe enteraalselt toita.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

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

8 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/040-053

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2020

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rivaroxaban Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2 KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 15 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rivaroksabaani (*rivaroxabanum*).
Iga 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rivaroksabaani(*rivaroxabanum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 15 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20,92 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.
Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 27,90 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3 RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Rivaroxaban Accord 15 mg: punast värvi, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudu 5,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „IL” ja teisele küljele „2”.
Rivaroxaban Accord 20 mg: tumepunast värvi, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudu 6,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „IL3” ja teine külg on sile.

4 KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine täiskasvanutel (hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE patsiendid vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

SVT ravi, KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamine
Ägeda SVT või KATE esialgse ravi soovitatav annus on 15 mg kaks korda ööpäevas esimesel kolmel nädalal, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas ravi jätkamiseks ja korduva SVT ning KATE ennetamiseks.

Patsientidel, kellel on oluliste mööduvate riskitegurite (st hiljutine suur operatsioon või trauma) poolt põhjustatud SVT või KATE, tuleb kaaluda lühikese kestusega ravi (vähemalt 3 kuud). Pikemat ravi tuleks kaaluda juhul kui SVT või KATE põhjuseks ei ole suured mööduvad riskifaktorid, idiopaatilise SVT või KATE puhul või kui patsiendil on varasemalt esinenud korduvat SVT-d või KATE-t.

Kui on näidustatud SVT ja KATE kordumise pikaajalisem ennetamine (pärast vähemalt 6-kuulise SVT või KATE ravi lõpetamist), on soovitatavaks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel on suur risk SVT või KATE kordumiseks (nt komplitseeritud kaasuvate haigustega patsiendid või juhul, kui patsiendil on tekkinud pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Rivaroxaban Accord’iga üks

kord ööpäevas korduv SVT või KATE), tuleb kaaluda Rivaroxaban Accord'i annust 20 mg üks kord ööpäevas.

Ravi kestus ja annus tuleb määrata individuaalselt pärast ravist saadava kasu hoolikat hindamist võrdluses veritsusohuga (vt lõik 4.4).

	Ajavahemik	**Annustamisskeem**	**Ööpäevane koguannus**
Korduva SVT ja KATE ravi ja ennetamine	1…21. päev	15 mg kaks korda ööpäevas	30 mg
	22. päev ja edaspidi	20 mg üks kord ööpäevas	20 mg
SVT ja KATE kordumise ennetamine	Pärast vähemalt 6-kuulist SVT või KATE ravi	10 mg üks kord ööpäevas või 20 mg üks kord ööpäevas	10 mg või 20 mg

Rivaroxaban Accord'i 4-nädalase ravi alustuspakend on mõeldud patsientidele, kes lähevad alates 22. päevast üle annuselt 15 mg kaks korda ööpäevas annusele 20 mg üks kord päevas (vt lõik 6.5). Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul, kellel otsustatakse jätkata ravi pärast 22. päeva 15 mg-ga on saadaval ka pakendid, mis sisaldavad vaid 15 mg õhukese polümeerikattega tablette (vt annustamisjuhiseid lõigust „Patsientide erirühmad").

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1…21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Accord'i kohe, et tagada rivaroksabaani ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraga võtta kaks 15 mg tabletti. Patsient peab järgmisel päeval jätkama ravimi võtmist tavapäraselt 15 mg kaks korda ööpäevas vastavalt soovitustele.

Kui annuse võtmine jääb vahele üks kord ööpäevas võetava annusega ravifaasis, peab patsient võtma Rivaroxaban Accord'i kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord ööpäevas vastavalt soovitustele. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust samal päeval kahekordistada.

Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) rivaroksabaanile
Patsientidel, kellel ravitakse SVT-d ja KATE-t ja kes saavad ravi nende kordumise ennetamiseks, tuleb ravi VKA-dega lõpetada ja Rivaroxaban Accord'iga ravi tuleb alustada siis, kui rahvusvaheline standardsuhe (*International Normalised Ratio,* INR) on ≤ 2,5.
Patsientidel, kes lähevad VKA-delt üle rivaroksabaanile, suurenevad INR-väärtused ebatõeselt pärast rivaroksabaani võtmist. INR ei sobi rivaroksabaani antikoagulantse toime mõõtmiseks ning seetõttu ei tohiks seda kasutada (vt lõik 4.5).

Üleminek rivaroksabaanilt K-vitamiini antagonistidele (VKA)
Üleminekul rivaroksabaanilt VKA-le võib esineda ebapiisav antikoagulatsioon. Üleminekul mistahes alternatiivsele antikoagulandile tuleb tagada pidev piisav antikoagulatsioon. Tuleb märkida, et rivaroksabaan võib soodustada INR-väärtuse suurenemist.
Patsientidele, kes lähevad rivaroksabaanilt üle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on ≥ 2,0.
Üleminekuperioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii rivaroksabaani kui ka VKA-d, ei tohi INRi määrata enne 24 tunni möödumist eelmise rivaroksabaani annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne rivaroksabaani järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Accord'i võtmine on lõpetatud, võib INRi usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt rivaroksabaanile
Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama rivaroksabaaniga 0…2 tundi enne parenteraalse ravimi (nt

madalmolekulaarse hepariini) järgmist plaanilist manustamist või pidevalt manustatava parenteraalse ravimi (nt intravenoosne fraktsioneerimata hepariin) kasutamise lõpetamise ajal.

Üleminek rivaroksabaanilt parenteraalsetele antikoagulantidele
Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, mil tulnuks võtta rivaroksabaani järgmine annus.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus
Piiratud kliinilised andmed raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) patsientidel näitavad rivaroksabaani oluliselt suurenenud plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb nendel patsientidel Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega. Ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Mõõduka (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) patsientidele kohalduvad järgmised annustamissoovitused.

- SVT raviks, KATE raviks ja korduva SVT ning KATE ennetamiseks tuleb patsiente esimesed kolm nädalat ravida annusega 15 mg kaks korda ööpäevas.
  Seejärel, kui soovitatav annus on 20 mg üks kord ööpäevas, tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-lt üks kord ööpäevas 15 mg-le üks kord ööpäevas juhul, kui patsiendi hinnatud veritsusrisk kaalub üles SVT ja KATE kordumise riski. 15 mg kasutamise soovitus põhineb farmakokineetilisel modelleerimisel, sellise kliinilise seisundi korral ei ole seda uuritud (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).
  Kui soovitatav annus on 10 mg ööpäevas, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus
Rivaroxaban Accord on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Eakad
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kehakaal
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Sugu
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed
Rivaroksabaani ravi alustuspakendit ei tohi kasutada lastel vanuses 0 kuni 18 aastat, sest see on spetsiaalselt mõeldud täiskasvanud patsientidele ega sobi lastel kasutamiseks.

Manustamisviis

Rivaroxaban Accord on suukaudseks manustamiseks.
Tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

Tablettide purustamine
Patsientide jaoks, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, võib Rivaroxaban Accord'i tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast purustatud

Rivaroxaban Accord'i 15 mg või 20 mg õhukese polümeerikattega tablettide manustamist tuleb kohe süüa.
Purustatud tabletti võib manustada ka maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge verejooks.

Kahjustused või seisundid, mille puhul peetakse veritsusriski märkimisväärseks. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge veritsusriskiga pahaloomulise kasvaja esinemine; hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju-, lülisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariksid; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonkonna häired.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, dalteparin jne), hepariini derivaatide (fondapariinuks jne), suukaudsete antikoagulantidega (varfariin, dabigatraaneteksilaat, apiksabaan jne) välja arvatud antikoagulantravi vahetamise eritingimustes (vt lõik 4.2) või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annuses, mis on vajalik tagamaks tsentraalse veeni- või arterikateetri avatus (vt lõik 4.5).

Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusrisk, sh tsirroosiga patsiendid, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 5.2).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav tavapärane antikoagulatsioonravi kliiniline jälgimine.

<u>Verejooksu risk</u>

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Accord'i võtvaid patsiente jälgida hoolikalt veritsusnähtude esinemise suhtes. Suurenenud veritsusriskiga seisundite puhul tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Accord'i manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskesta verejookse (nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kuseteede, sh ebatavalist vaginaalset või suurenenud menstruaalverejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA–raviga. Seega, lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti asjakohasest laboratoorsest määramisest varjatud veritsuse kindlakstegemisel ja nähtava veritsuse kliinilise olulisuse määramisel.

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal suureneb veritsemisoht. Neid patsiente tuleb pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8).
Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

Kuigi rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni, saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega. See võib osutuda vajalikuks erandjuhtudel, kui rivaroksabaani plasmataseme väärtus on oluline info kliiniliste otsuste tegemisel, nt üleannustamise ja erakorralise operatsiooni puhul (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel võib rivaroksabaani plasmakontsentratsioon märkimisväärselt suureneda (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15…29 ml/min, tuleb Rivaroxaban Accord'i kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
Rivaroxaban Accord'i tuleb kasutada ettevaatusega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi ravimeid, mis suurendavad rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Accord'i ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega (näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir). Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid ning võivad seetõttu suurendada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral (keskmiselt 2,6 korda), mis võib suurendada veritsusriski (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt ravimeid, mis mõjutavad hemostaasi, nt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d), atsetüülsalitsüülhapet ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d) ja serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoreid (SNRI-d). Haavandilise seedetraktihaiguse riskiga patsientidel võib kaaluda asjakohast profülaktilist ravi (vt lõik 4.5).

Muud veritsemisohtu suurendavad tegurid

Nagu ka teisi tromboosivastaseid ravimeid, ei soovitata rivaroksabaani kasutada suurenenud veritsusohuga patsientidel, nt:
- kaasasündinud või omandatud veritsushaiguste korral;
- ravile allumata raske arteriaalse hüpertensiooni korral;
- ilma ägeda haavandita seedetraktihaiguse korral (nt põletikuline soolehaigus, ösofagiit, gastriit ja gastroösofageaalne reflukshaigus), mis võib põhjustada veritsustüsistusi;
- vaskulaarse retinopaatia korral;
- bronhektaasia või eelneva kopsuverejooksu korral.

Vähkkasvajaga patsiendid

Pahaloomulise haigusega patsientidel võib olla kõrgem risk veritsuse ja tromboosi tekkeks. Sõltuvalt kasvaja paiknemisest, patsiendi antineoplastilisest ravist ja haiguse staadiumist, tuleb aktiivse vähkkasvajaga patsientidel kaaluda tromboosivastase ravi individuaalset kasulikkust võrdluses veritsusriskiga. Seedetrakti või urogenitaaltrakti kasvajaid on rivaroksabaaniga ravi ajal seostatud suurenenud veritsusriskiga.
Rivaroksabaan on vastunäidustatud kõrge veritsusriskiga pahaloomulise kasvajaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Klapiproteesidega patsiendid

Rivaroksabaani ei tohi kasutada tromboosi profülaktikaks patsientidel, kellel on hiljuti paigaldatud aordiklapp kateetrikaudse asendamise protseduuriga (TAVR). Rivaroksabaani ohutust ja efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et rivaroksabaan tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Accord'iga soovitatav.

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (*Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), sealhulgas rivaroksabaani, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja diagnoositud antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kellel kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud tromboosi kordumise juhtude suurema esinemissagedusega, võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

Hemodünaamiliselt ebastabiilsed KATE-ga patsiendid või patsiendid, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat

Rivaroxaban Accord'i ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna rivaroksabaani ohutust ja efektiivsust ei ole selliste kliiniliste seisundite korral tõestatud.

Spinaal-/epiduraalanesteesia või punktsioon

Neuraksiaalse anesteesia (spinaal-/epiduraalanesteesia) või spinaal-/epiduraalpunktsiooni kasutamisel on trombembooliliste tüsistuste vältimiseks tromboosivastaseid ravimeid saavatel patsientidel epiduraal- või spinaalhematoomi tekkimise oht, mis võib põhjustada pikaajalise või püsiva paralüüsi. Nende juhtude riski võib suurendada püsiepiduraalkateetri kasutamine operatsioonijärgsel perioodil või hemostaasi mõjutavate ravimite samaaegne kasutamine. Risk võib suureneda ka traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral. Patsiente tuleb sageli kontrollida neuroloogiliste häirete märkide ja sümptomite suhtes (nt tundetus või nõrkus jalgades, soolestiku või põie düsfunktsioon). Neuroloogilise häire märkamisel tuleb kiiresti panna diagnoos ja alustada ravi. Enne neuraksiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosiprofülaktikaks antikoagulante saama. Puudub kliiniline kogemus 15 mg või 20 mg rivaroksabaani kasutamisest nendes olukordades.
Vähendamaks rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku veritsusriski, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleb läbi viia ajal, millal rivaroksabaani antikoagulantne toime on eeldatavalt madal. Siiski ei saa öelda täpset aega, millal on iga patsiendi puhul saavutatud piisavalt madal antikoagulantne toime.
Tuginedes üldistele farmakokineetilistele omadustele, peab enne epiduraalkateetri eemaldamist olema rivaroksabaani viimasest manustamisest möödunud vähemalt 2 poolväärtusaega, st vähemalt 18 tundi noortel ja 26 tundi eakatel patsientidel (vt lõik 5.2). Rivaroksabaani järgmise annuse võib manustada, kui kateetri eemaldamisest on möödunud vähemalt 6 tundi.
Traumaatilise punktsiooni korral tuleb rivaroksabaani manustamine lükata edasi 24 tunni võrra.

Annustamissoovitused enne ja pärast invasiivseid protseduure ning kirurgilist sekkumist

Invasiivse protseduuri või kirurgilise sekkumise vajadusel tuleb Rivaroxaban Accord'i 15 mg/20 mg võtmine võimalusel peatada vähemalt 24 tundi enne sekkumist, arsti kliinilise hinnangu alusel.
Kui protseduuri ei ole võimalik edasi lükata, tuleb suurenenud veritsemisohtu hinnata võrdluses sekkumisvajaduse pakilisusega.
Rivaroxaban Accord'i võtmist tuleb pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist sekkumist jätkata niipea kui võimalik, eeldusel, et kliiniline seisund seda võimaldab ja raviarsti hinnangul on saavutatud piisav hemostaas (vt lõik 5.2).

Eakad

Vanuse tõustes võib verejooksu risk suureneda (vt lõik 5.2).

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh Stevens-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja DRESS-sündroomist, mis tekkisid rivaroksabaani kasutamisel (vt lõik 4.8). Oht nende reaktsioonide tekkeks on suurim ravi alguses, enamikul juhtudel ilmnesid reaktsioonid esimestel ravinädalatel. Tõsise nahalööbe (nt edasi leviv, intensiivne ja/või villiline lööve) esmasel ilmnemisel või limaskestade kahjustusega seotud teiste ülitundlikkusnähtude tekkimisel tuleb rivaroksabaaniga ravi lõpetada.

Teave abiainete kohta

Rivaroxaban Accord sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Rivaroksabaani manustamine koos ketokonasooliga (400 mg üks kord päevas) või ritonaviiriga (600 mg kaks korda ööpäevas) tõi kaasa rivaroksabaani AUC 2,6-kordse/2,5-kordse suurenemise ja rivaroksabaani keskmise C_{max}-i 1,7-kordse/1,6-kordse suurenemise koos farmakodünaamiliste toimete märkimisväärse tugevnemisega, mis võib suurendada veritsusriski. Seetõttu ei ole soovitatav rivaroksabaani kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool või HIV proteaasi inhibiitoritega. Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

Toimeained, mis inhibeerivad tugevalt vaid üht rivaroksabaani eliminatsiooniteedest, kas CYP3A4 või P-gp-d, suurendavad rivaroksabaani kontsentratsiooni vereplasmas eeldatavasti vähem. Näiteks klaritromütsiin (500 mg kaks korda ööpäevas), mida peetakse tugevaks CYP3A4 inhibiitoriks ja mõõdukaks P-gp inhibiitoriks, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC 1,5-kordset ja C_{max}-i 1,4-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed klaritromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel. (Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid: vt lõik 4.4).

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja C_{max}-i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel.
Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja C_{max}–i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja C_{max}–i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

Flukonasool (400 mg üks kord ööpäevas), mida peetakse mõõdukaks CYP3A4 inhibiitoriks, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC 1,4-kordset ja keskmise C_{max}-i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed flukonasooliga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutuda oluliseks kõrge riskiga patsientidel. (Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.4).

Kuna olemasolevad kliinilised andmed dronedarooni kohta on piiratud, tuleb selle koosmanustamist rivaroksabaaniga vältida.

Antikoagulandid

Pärast enoksapariini (40 mg üksikannus) manustamist koos rivaroksabaaniga (10 mg üksikannus) täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa toimele ilma ühegi lisatoimeta hüübimisanalüüsidele (PT, aPTT). Enoksapariin ei mõjutanud rivaroksabaani farmakokineetikat.
Suurenenud veritsusohu tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente ravitakse samaaegselt mõnede teiste antikoagulantidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Rivaroksabaani (15 mg) ja 500 mg naprokseeni samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist veritsemisaja pikenemist ei täheldatud. Siiski võib olla inimesi, kellel farmakodünaamiline vastus väljendub tugevamalt.
Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud.
Klopidogreel (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg säilitusannus) ei näidanud farmakokineetilist koostoimet rivaroksabaaniga (15 mg), kuid teatud patsientide alarühmas täheldati veritsusaja märkimisväärset pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori tasemetega.
Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid tavaliselt suurendavad veritsusriski (vt lõik 4.4).

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) / serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)

Sarnaselt teistele antikoagulantidele, võib rivaroksabaani samaaegsel kasutamisel koos SSRI-de või SNRI-dega suureneda veritsusrisk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele.
Rivaroksabaani kliinilises programmis täheldati samaaegse kasutamise korral kõigis ravirühmades arvuliselt rohkem suuri või väiksemaid kliiniliselt olulisi veritsusi.

Varfariin

Patsientide üleminekul K-vitamiini antagonistilt varfariinilt (INR 2,0…3,0) rivaroksabaanile (20 mg) või rivaroksabaanilt (20 mg) varfariinile (INR 2,0…3,0) pikenes protrombiini aeg/INR (Neoplastin) enam kui aditiivselt (individuaalselt võidakse täheldada INR-väärtuseid kuni 12), samas kui toimed aPTT-le, Xa-faktori aktiivsuse ja endogeense trombiini potentsiaali inhibeerimisele olid aditiivsed.
Kui üleminekuperioodil tahetakse analüüsida rivaroksabaani farmakodünaamilisi toimeid, saab kasutada anti-faktori Xa aktiivsust, PiCT-i ja Heptesti, sest varfariin ei mõjuta neid analüüse.
Neljandal päeval pärast varfariini viimase annuse manustamist peegeldasid kõik analüüsid (sh PT, aPTT, Xa-faktori aktiivsuse ja ETP inhibeerimine) ainult rivaroksabaani toimet.
Kui soovitakse analüüsida varfariini farmakodünaamilisi toimeid üleminekuperioodil, saab kasutada INR-i mõõtmist rivaroksabaani C_{trough} ajal (24 tundi pärast rivaroksabaani võtmist), sest rivaroksabaan mõjutab seda testi sellel ajal minimaalselt.
Farmakokineetilist koostoimet varfariini ja rivaroksabaani vahel ei täheldatud.

CYP3A4 indutseerijad

Rivaroksabaani manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ligikaudu 50%-list vähenemist paralleelselt farmakodünaamiliste toimete vähenemisega. Rivaroksabaani samaaegne kasutamine teiste tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna (*Hypericum perforatum*)) võib samuti põhjustada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seetõttu tuleb tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist vältida, v.a juhul, kui patsienti jälgitakse tähelepanelikult tromboosinähtude ja –sümptomite suhtes.

Teised samaaegsed ravid

Rivaroksabaani koosmanustamisel midasolaamiga (CYP3A4 substraat), digoksiiniga (P-gp substraat), atorvastatiiniga (CYP3A4 ja P-gp substraat) või omeprasooliga (prootonpumba inhibiitor) kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud. Rivaroksabaan ei inhibeeri ega indutseeri ühtegi peamist CYP-isovormi, nt CYP3A4.

Laboratoorsed näitajad

Hüübimisnäitajad (nt PT, aPTT, HepTest) muutuvad vastavalt rivaroksabaani eeldatavale toimele (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna rivaroksabaani kasutamisega kaasneb potentsiaalselt kahjulik toime reproduktiivsusele ja veritsemisoht ning on tõestatud, et rivaroksabaan läbib platsentaarbarjääri, on ravimi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

Imetamine

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on rivaroksabaani vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/vältida ravi.

Fertiilsus

Rivaroksabaani toime hindamiseks inimese fertiilsusele ei ole konkreetseid uuringuid läbi viidud. Isaste ja emaste rottide fertiilsuse uuringutes toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rivaroksabaan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud sünkoopi (esinemissagedus: aeg-ajalt) ja pearinglust (esinemissagedus: sage) (vt lõik 4.8). Nende kõrvaltoimete tekkimisel ei tohi patsient autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rivaroksabaani ohutust on hinnatud kolmeteistkümnes keskses III faasi uuringus (vt tabel 1).

Kokku said rivaroksabaani 69 608 täiskasvanud patsienti üheksateistkümnes III faasi uuringus ja 488 last kahes II faasi ja kahes III faasi uuringus.

Tabel 1. Uuritud patsientide arv, ööpäevane koguannus ja maksimaalne ravi kestus III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel

Näidustus	Patsientide arv*	Ööpäevane koguannus	Maksimaalne ravi kestus
Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehti plaaniline puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsioon	6097	10 mg	39 päeva
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	3997	10 mg	39 päeva
Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning nende kordumise ennetamine	6790	1…21. päev: 30 mg 22. päev ja edaspidi: 20 mg Pärast vähemalt 6 kuud: 10 mg või 20 mg	21 kuud
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	329	Kehakaalu järgi kohandatud annus, millega saavutatakse sarnane ekspositsioon, kui täiskasvanutel, keda ravitakse SVT näidustusel rivaroksabaani annusega 20 mg üks kord ööpäevas	12 kuud
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	7750	20 mg	41 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-iga/PAD-iga patsientidel	18 244	5 mg koosmanustatuna ASA-ga või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna ASA-ga	42 kuud

*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani
** Uuringust VOYAGER PAD

Rivaroksabaani saavatel patsientidel oli kõige sagedamini teada antud kõrvaltoime veritsemine (tabel 2) (vt ka lõik 4.4 ja selle alalõiku „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”). Kõige sagedamini teatatud veritsused olid ninaverejooks (4,5%) ja seedetrakti hemorraagia (3,8%).

Tabel 2. Verejooksu* ja aneemia esinemissagedus patsientidel, kes said rivaroksabaani kõigis lõpetatud III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel

Näidustus	Mis tahes verejooks	Aneemia
Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
Venoosse trombemboolia ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende kordumise ennetamine	23% patsientidest	1,6% patsientidest
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	39,5% patsientidest	4,6% patsientidest
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ÄKS-i järgselt	22 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	1,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-iga/PAD-iga patsientidel	6,7 juhtu 100 patsientaasta kohta	0,15 juhtu 100 patsientaasta** kohta
	8,38 juhtu 100 patsiendiaasta kohta#	0,74 juhtu 100 patsiendiaasta kohta***,#

* Verejooksude kohta koguti andmed, nendest teatati ja neid hinnati kõigis rivaroksabaani uuringutes.
** Uuringus COMPASS on aneemia esinemissagedus väike, kuna kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.
*** Kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.
# Uuringust VOYAGER PAD

<u>Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina</u>

Allolevas tabelis 3 on kokkuvõte rivaroksabaani kasutamisel esinenud kõrvaltoimete esinemissagedusest täiskasvanutel ja lastel organsüsteemi klasside (MedDRA) ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:
väga sage (≥ 1/10)
sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)
aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
väga harv (< 1/10 000)
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 3. Kõik kõrvaltoimed, millest teatati täiskasvanud patsientidel III faasi uuringutes või turuletulekujärgse kasutamise käigus* ja lastel kahes II faasi ja kahes III faasi uuringus

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu suurenemine)[A], trombotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, sünkoop			
Silma kahjustused				
Silma hemorraagia (k.a konjunktiivi hemorraagia)				
Südame häired				
	Tahhükardia			
Vaskulaarsed häired				
Hüpotensioon, hematoom				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
Seedetrakti häired				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus[A], kõhulahtisus, oksendamine[A]	Suukuivus			
Maksa ja sapiteede häired				
Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsioon kahjustus, bilirubiini taseme suurenemine, vere leelisfosfataasi taseme suurenemine[A], GGT taseme suurenemine[A]	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini taseme suurenemine (koos samaaegse ALAT-i suurenemisega või ilma selleta), kolestaas, hepatiit (sh hepatotsellulaarne kahjustus)		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Sügelus (k.a aeg-ajalt generaliseerunud sügelus), lööve, ekhümoos, kutaanne ja subkutaanne hemorraagia	Urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, DRESS-sündroom	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
Jäsemevalu[A]	Hemartroos	Lihashemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhu-sündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia[B]), neerukahjustus (k.a kreatiniini sisalduse suurenemine veres, uurea sisalduse suurenemine veres)				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudulikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni. Antikoagulantidega seotud nefropaatia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Palavik[A], perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja asteenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem[A]		
Uuringud				
	LDH sisalduse suurenemine[A], lipaasi sisalduse suurenemine[A], amülaasi sisalduse suurenemine[A]			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
Protseduurijärgne hemorraagia (k.a postoperatiivne aneemia ja haava hemorraagia), kontusioon, haavast väljuv sekreet[A]		Vaskulaarne pseudoaneurüsm[C]		

A: täheldatud VTE profülaktikas täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks.
B: täheldatud väga sageli SVT ja KATE ravis ning kordumise profülaktikas naistel vanuses < 55 aastat.
C: täheldatud aeg-ajalt aterotrombootiliste haigusseisundite ennetamisel ÄKS-i järgselt (pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni).
* Valitud III faasi uuringutes rakendati eelmääratud valikulist kõrvaltoimete kohta andmete kogumise meetodit. Nende uuringute andmete analüüsimisel ei täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist ega tuvastatud ühtegi uut kõrvaltoimet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Farmakoloogilise toimemehhanismi tõttu võib rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millisest koest või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määrast või ulatusest (vt lõik 4.9 „Verejooksu kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskesta verejookse (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kuseteede, sh ebatavalist vaginaalset või suurenenud menstruaalverejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA–raviga. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib varjatud verejooksu kindlakstegemisel ja nähtava verejooksu kliinilise olulisuse määramisel olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsel määramisel, kui see on asjakohane. Veritsemisoht võib olla suurem teatavates patsiendirühmades, nt ravimata raske arteriaalse hüpertensiooniga ja/või samaaegselt hemostaasi mõjutavat ravi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4 „Verejooksu risk“). Menstruaalverejooks võib olla tugevam ja/või pikemaajalisem. Hemorraagilised tüsistused võivad avalduda nõrkuse, kahvatuse, pearingluse, peavalu või seletamatu paistetusena, düspnoena ja teadmata põhjusega šokina. Mõnedel juhtudel on aneemia tagajärjel täheldatud südameisheemia sümptomeid, nagu valu rindkeres või stenokardiat. Rivaroksabaani kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüpoperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus või antikoagulantidega seotud nefropaatia. Seetõttu tuleb kõikide antikoagulante saavate patsientide seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Harvadel juhtudel on teatatud kuni 1960 mg üleannustamisest. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida veritsustüsistuste või muude kõrvaltoimete tekke suhtes (vt lõik „Veritsuse kontrollimine”). Piiratud imendumise tõttu eeldatakse raviannusest suuremate rivaroksabaani annuste juures (50 mg ja enam) nn toime lage ilma plasma keskmise ekspositsiooni edasise suurenemiseta. Saadaval on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik spetsiaalne aine alfaandeksaneet (vt alfaandeksaneedi ravimi omaduste kokkuvõtet).
Rivaroksabaani üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda aktiivsöe kasutamist.

Veritsuse kontrollimine

Kui rivaroksabaani saaval patsiendil tekib veritsustüsistus, tuleb rivaroksabaani järgmise annuse võtmine edasi lükata või ravi katkestada, nagu sobivam on. Rivaroksabaani poolväärtusaeg on ligikaudu 5…13 tundi (vt lõik 5.2). Verejooksu kontrolli alla saamine tuleb korraldada individuaalselt vastavalt hemorraagia raskusastmele ja asukohale. Vajadusel võib kasutada asjakohast sümptomaatilist ravi, nt mehaanilist kompressiooni (nt tugeva epistaksise korral), kirurgilist hemostaasi koos verejooksu kontrollimise protseduuridega, vedelikuasendust ja hemodünaamilist toetusravi,

veretoodete (erütrotsüütide preparaadid või värskelt külmutatud plasma, sõltuvalt kaasnevast aneemiast või koagulopaatiast) või trombotsüütide ülekannet.
Kui ülalnimetatud meetmed ei aita verejooksu kontrolli alla saada, tuleb kaaluda kas Xa faktori inhibiitori toimet neutraliseeriva aine (alfaandeksaneet) manustamist, mis on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik või spetsiifilise prokoagulantse aine, nt protrombiinikompleksi kontsentraadi (PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentraadi (APCC) või rekombinantse VIIa faktori (r-FVIIa) manustamist. Nende ravimpreparaatide kasutamise kliiniline kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on käesoleval hetkel siiski väga piiratud. Soovitus põhineb ka piiratud mittekliinilistel andmetel. Tuleb kaaluda rekombinantse VIIa faktori annuse muutmist ja tiitrimist olenevalt verejooksu paranemisest. Suurte verejooksude puhul tuleb võimalusel (spetsialisti olemasolu korral) kaaluda konsulteerimist koagulatsioonialase eksperdiga (vt lõik 5.1).

Protamiinsulfaat ja K-vitamiin ei mõjuta eeldatavasti rivaroksabaani antikoagulantset toimet. Traneksaamhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokapronhappe ja aprotiniini rivaroksabaaniga samaaegse kasutamise kohta. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest rivaroksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsitav, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, otsesed Xa faktori inhibiitorid, ATC-kood: B01AF01.

Toimemehhanism

Rivaroksabaan on väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor suukaudse biosaadavusega. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välimised teed, inhibeerides nii trombiini moodustumist kui ka trombide tekkimist. Rivaroksabaan ei inhibeeri trombiini (aktiveeritud faktor II) ega avalda tõestatud toimet trombotsüütidele.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (PT) sõltuvalt annusest ja on tihedalt seotud kontsentratsiooni tasemetega plasmas (r-väärtus on 0,98), kui analüüsimisel kasutatakse Neoplastini. Muud reaktiivid annaksid teised tulemused. PT lugem tuleb võtta sekundites, sest INR on kalibreeritud ja valideeritud ainult kumariinide jaoks ning seda ei saa kasutada ühegi teise antikoagulandi jaoks.
SVT ja KATE raviks ning nende kordumise ennetamiseks rivaroksabaani saavatel patsientidel oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiil kaks korda ööpäevas 15 mg rivaroksabaani kasutamisel 2…4 tundi pärast tableti võtmist (st maksimaalse toime ajal) vahemikus 17…32 sekundit ning üks kord ööpäevas 20 mg rivaroksabaani kasutamisel 15…30 sekundit. Minimaalse kontsentratsiooni ajal organismis (8…16 tundi pärast tableti võtmist) oli 5/95 protsentiil 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas võtmisel vahemikus 14…24 sekundit ning rivaroksabaani kasutamisel 20 mg üks kord ööpäevas (18…30 tundi pärast tableti võtmist) 13…20 sekundit.
Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kes said rivaroksabaani insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks, oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiil 1…4 tundi pärast tableti võtmist (st maksimaalse toime ajal) nendel patsientidel, keda raviti annusega 20 mg üks kord ööpäevas vahemikus 14…40 sekundit, ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel, keda raviti annusega 15 mg üks kord ööpäevas vahemikus 10…50 sekundit. Minimaalse kontsentratsiooni ajal organismis (16…36 tundi pärast tableti võtmist) oli 5/95 protsentiil 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas võtmisel vahemikus 12…26 sekundit ning mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes said rivaroksabaani 15 mg üks kord ööpäevas 12…26 sekundit.

Kliinilise farmakoloogia uuringus rivaroksabaani antikoagulantse toime elimineerimise kohta hinnati tervetel täiskasvanutel (n = 22) kahte tüüpi protrombiinikompleksi kontsentraadi (PCC) (3-faktoriline PCC: II, IX, X faktor ja 4-faktoriline PCC: II, VII, IX, X faktor) üksikannuse (50 RÜ/kg) manustamisel esinevaid toimeid. 3-faktoriline PCC vähendas keskmisi Neoplastin PT väärtusi 30 minuti jooksul ligikaudu 1,0 sekundi võrra; 4-faktorilise PCC puhul täheldati vähenemist ligikaudu 3,5 sekundi võrra. Samas oli 3-faktorilisel PCC-l suurem ja kiirem üldine toime endogeense trombiini taastekkele, kui 4-faktorilise PCC puhul (vt lõik 4.9).
Aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT) ja HepTest pikenevad samuti annusest sõltuvalt. Siiski ei soovitata neid kasutada rivaroksabaani farmakodünaamilise toime hindamiseks. Rivaroksabaaniga ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt vere hüübimisnäitajaid, kuid kliinilise näidustuse korral saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega (vt lõik 5.2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

SVT ning KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamine
Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks ägeda SVT ja KATE esialgsel ja jätkuval ravil ning nende kordumise ennetamisel.
Neljas randomiseeritud kontrollrühmaga III faasi kliinilises uuringus (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ja Einstein Choice) uuriti rohkem kui 12 800 patsienti ning lisaks analüüsiti Einstein DVT ja Einstein PE uuringute eelnevalt kindlaks määratud koondandmeid. Üldine ravikestus oli kõigis uuringutes kombineeritult kuni 21 kuud.

Uuringus Einstein DVT uuriti ägedat SVT-d põdeva 3449 patsiendi SVT ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist (uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines sümptomaatiline KATE). Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3, 6 või 12 kuud.
Ägeda SVT ravi esimesel kolmel nädalal manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

Uuringus Einstein PE uuriti KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist 4832-l patsiendil, kellel oli äge KATE. Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3, 6 või 12 kuud.
Ägeda KATE esialgseks raviks manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

Nii Einstein DVT kui ka Einstein PE uuringus koosnes võrdlus-raviskeem enoksapariini manustamisest vähemalt viie päeva vältel kombinatsioonis VKA-ga, kuni PT/INR jõudis ravivahemikku (≥ 2,0). Ravi jätkus VKA-ga, mille annus kohandati PT/INR-i väärtuste hoidmiseks ravivahemikus 2,0…3,0.

Uuringus Einstein Extension uuriti SVT või KATE-ga 1197 patsiendil korduva SVT ja KATE ennetamist. Patsientidel, kes olid lõpetanud 6 kuni 12 kuud kestva venoosse trombemboolia ravi, kestis sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust ravi lisaks 6 või 12 kuud. 20 mg üks kord ööpäevas manustatavat rivaroksabaani võrreldi platseeboga.

Uuringutes Einstein DVT, Einstein PE ja Einstein Extension kasutati ühesuguseid eelnevalt fikseeritud esmaseid ja teiseseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE komposiidina. Teisest efektiivsuse tulemusnäitajat määratleti korduva SVT, mittefataalse KATE ja mis tahes põhjusel suremuse komposiidina.

Uuringus Einstein Choice uuriti 3396-l sümptomaatilise SVT ja/või KATE diagnoosiga 6…12-kuulise antikoagulantravi lõpetanud patsiendil fataalse KATE või mittefataalse sümptomaatilise korduva SVT või KATE ennetamist. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellele oli näidustatud jätkuv antikoagulantravi terapeutilises annuses. Ravi kestus oli sõltuvalt individuaalsest randomiseerimise kuupäevast kuni 12 kuud (mediaan 351 päeva). Rivaroksabaani annust 20 mg üks kord ööpäevas ja

rivaroksabaani annust 10 mg üks kord ööpäevas võrreldi atsetüülsalitsüülhappe annusega 100 mg üks kord ööpäevas.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE komposiidina.

Uuringus Einstein DVT (vt tabel 4) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja poolest samaväärne enoksapariin/VKA-ga (p < 0,0001 (samaväärsuse test); riskitiheduste suhe (HR): 0,680 (0,443…1,042), p = 0,076 (paremuse test)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,67 (95% CI: 0,47…0,95), nominaalse p-väärtusega p = 0,027) rivaroksabaani kasuks. INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 60,3% keskmisest ravil oldud 189-st päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 55,4%, 60,1% ning 62,8% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2,0…3,0 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist (p = 0,932 koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI: 0,35…1,35).

Esinemissagedused esmase ohutuse tulemusnäitaja (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) ja ka teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) kohta olid mõlemas ravirühmas sarnased.

Tabel 4. III faasi uuringu Einstein DVT efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	**3449 patsienti sümptomaatilise ägeda süvaveenitromboosiga**	
Ravi annus ja kestus	**Rivaroksabaan[a)]** **3, 6 või 12 kuud** **N = 1731**	**Enoksapariin/VKA[b)]** **3, 6 või 12 kuud** **N = 1718**
Sümptomaatiline korduv VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Sümptomaatiline korduv KATE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Sümptomaatiline korduv SVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	1 (0,1%)	0
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Suured verejooksud	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le
* p < 0,0001 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 0,680 (0,443…1,042), p = 0,076 (paremus)

Uuringus Einstein PE (vt tabel 5) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas samaväärne enoksapariini/VKA-ga (p = 0,0026 (samaväärsuse test); HR: 1,123 (0,749...1,684)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,849 ((95% CI: 0,633…1,139), nominaalse p-väärtusega p = 0,275). INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 63% keskmisest ravil oldud 215-st päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 57%, 62% ning 65% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2…3 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist (p = 0,082

koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI: 0,277…1,484).

Esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) esinemissagedused oli rivaroksabaani ravirühmas veidi madalamad (10,3% (249/2412)) kui enoksapariini/VKA ravirühmas (11,4% (247/2405)). Teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani rühmas madalam (1,1% (26/2412)) kui enoksapariini/VKA rühmas (2,2% (52/2405)), riskitiheduste suhtega 0,493 (95% CI: 0,308...0,789).

Tabel 5. III faasi uuringu Einstein PE efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	**4832 patsienti sümptomaatilise ägeda KATE-ga**	
Ravi annus ja kestus	**Rivaroksabaan[a)]** **3, 6 või 12 kuud** **N = 2419**	**Enoksapariin/VKA[b)]** **3, 6 või 12 kuud** **N = 2413**
Sümptomaatiline korduv VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv KATE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Sümptomaatiline korduv SVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	0	2 (< 0,1%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Suured verejooksud	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

* p < 0,0026 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 1,123 (0,749…1,684)

Uuringute Einstein DVT ja PE tulemuste põhjal teostati eelnevalt määratletud koondanalüüs (vt tabel 6).

Tabel 6. III faasi uuringute Einstein DVT ja Einstein PE koondanalüüsi efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	**8281 patsienti sümptomaatilise ägeda SVT või KATE-ga**	
Ravi annus ja kestus	**RivaroksabaanPP[a)]** **3, 6 või 12 kuud** **N = 4150**	**Enoksapariin/VKA[b)]** **3, 6 või 12 kuud** **N = 4131**
Sümptomaatiline korduv VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Sümptomaatiline korduv KATE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Sümptomaatiline korduv SVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Suured verejooksud	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

* p < 0,0001 (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 1,75 suhtes); HR: 0,886 (0,661…1,186)

Koondanalüüsi eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,771 ((95% CI: 0,614…0,967), nominaalne p-väärtus p = 0,0244).

Uuringus Einstein Extension (vt tabel 7) oli rivaroksabaan platseebost parem nii esmaste kui ka teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate osas. Esmase ohutuse tulemusnäitaja osas (suured verejooksud) oli juhtude esinemissagedus platseeboga võrreldes arvuliselt mitteoluliselt suurem patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas. Teisese ohutuse tulemusnäitaja osas (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) oli esinemissagedus võrreldes platseeboga suurem patsientidel, keda raviti 20 mg rivaroksabaaniga üks kord ööpäevas.

Tabel 7. III faasi uuringu Einstein Extension efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	**1197 patsienti jätkuva ravi ja korduva venoosse trombemboolia ennetamisega**	
Raviannus ja ravi kestus	**Rivaroksabaan[a)] 6 või 12 kuud N = 602**	**Platseebo 6 või 12 kuud N = 594**
Sümptomaatiline korduv VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Sümptomaatiline korduv KATE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Sümptomaatiline korduv SVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Suured verejooksud	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas
* p < 0,0001 (paremus), HR 0,185 (0,087…0,393)

Esmase efektiivsusalase tulemusnäitaja poolest oli rivaroksabaani 20 mg ja rivaroksabaani 10 mg annus uuringus Einstein Choice (vt tabel 8) parem võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutusalase tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani 20 mg (üks kord ööpäevas) ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnane atsetüülsalitsüülhappe 100 mg annusega.

Tabel 8: III faasi uuringu Einstein Choice efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	**3396 patsiendil venoosse trombemboolia kordumise jätkuv ennetamine**		
Raviannus	**Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas N = 1107**	**Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas N = 1127**	**ASA 100 mg üks kord ööpäevas N = 1131**
Ravikestuse mediaan [interkvartiilne vahemik]	349 [189…362] päeva	353 [190…362] päeva	350 [186…362] päeva
Sümptomaatiline korduv VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Sümptomaatiline korduv KATE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Sümptomaatiline korduv SVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fataalne KATE / surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Sümptomaatiline korduv VTE, müokardiinfarkt, insult või mitte-KNS süsteemne emboolia	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Suured verejooksud	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv VTE või suur verejooks (kliiniline kasu)	23 (2,1%)PPP[+]	17 (1,5%)PPP[++]	53 (4,7%)

* p < 0,001 (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20…0,59)
** p < 001 (paremus) rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,26 (0,14…0,47)
PPP[+] PPPRivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,44 (0,27…0,71), p = 0,0009 (nominaalne)
PPP[++]PPP Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *vs.* ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,32 (0,18…0,55), p < 0,0001 (nominaalne)

Lisaks III faasi uuringute programmile EINSTEIN, viidi läbi ka prospektiivne mittesekkuv avatud kohortuuring (XALIA), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh korduv VTE, suured verejooksud ja surm) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 5142 ägeda süvaveenitromboosiga patsienti, kellel uuriti kliinilises tavapraktikas rivaroksabaani pikaajalise kasutamise ohutust võrrelduna standardse antikoagulantraviga. Suurte verejooksude, korduva VTE ja surma (mis tahes põhjusel) esinemissagedused olid vastavalt 0,7%, 1,4% ja 0,5%.
Erinevate ravirühmade patsientide uuringueelsed näitajad ei olnud sarnased. Ravirühmadevahelisi erinevusi esines sh vanuse, vähkkasvaja olemasolu ning neerufunktsiooni kahjustuse osas. Uuringueelsete erinevuste kohandamiseks kasutati eelnevalt määratletud tõenäosusel põhinevat stratifitseeritud analüüsi, kuid sellest hoolimata võisid segavad faktorid siiski uuringu tulemusi mõjutada. Kohandatud riskitiheduste suhted rivaroksabaani ja standardravi võrdluses olid järgmised: suured verejooksud 0,77 (95% CI 0,40…1,50), korduv VTE 0,91 (95% CI 0,54…1,54), surm (mis tahes põhjusel) 0,51 (95% CI 0,24…1,07).
Need kliinilises tavapraktikas saadud tulemused on kooskõlas ravimi ohutusprofiiliga sellel näidustusel.

Müügiloa saamise järgsesse mittesekkuvasse uuringusse oli kaasatud neljast riigist enam kui 40 000 patsienti (vähkkasvaja diagnoosita anamneesis), kes said SVT ja KATE raviks või taastekke ennetamiseks rivaroksabaani. Patsiendi hospitaliseerimist vajanud sümptomaatilise/kliiniliselt väljendunud VTE ja teiste trombembooliate esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli vahemikus 0,64 (95% CI 0,40…0,97) Ühendkuningriigis kuni 2,30 (95% CI 2,11…2,51) Saksamaal. Hospitaliseerimist vajanud veritsuste esinemissagedused 100 patsiendiaasta kohta olid järgmised: intrakraniaalne veritsus 0,31 (95% CI 0,23…0,42); seedetrakti veritsus 0,89 (95% CI 0,67…1,17); urogenitaalne veritsus 0,44 (95% CI 0,26…0,74); teised veritsused 0,41 (95% CI 0,31…0,54).

Kõrge riskiga antifosfolipiidsündroomiga patsiendid, kellel kõik kolm näitajat on positiivsed

Uurija sponsoreeritud avatud mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus, milles tulemusnäitajat hinnati pimendatult, võrreldi rivaroksabaani ja varfariini kasutamist kõrge tromboosiriskiga antifosfolipiidsündroomi diagnoosiga patsientidel (anamneesis tromboos), kellel kõik kolm antifosfolipiidsündroomi näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) olid positiivsed. Pärast 120 patsiendi kaasamist lõpetati uuring ennetähtaegselt, kuna rivaroksabaani rühmas esines liiga palju tüsistusi. Keskmine jälgimisperiood oli 569 päeva. 59 patsienti randomiseeriti saama 20 mg rivaroksabaani (15 mg patsientidele kreatiniini kliirensiga (CrCl) < 50 ml/min) ja 61 patsienti varfariini (INR 2,0–3,0). Rivaroksabaani ravirühmas esines trombembooliat 12% patsientidest (4 isheemilist insulti ja 3 müokardiinfarkti), varfariini rühma randomiseeritud patsientidel trombembooliast ei teatatud. Suuri verejookse esines rivaroksabaani rühmas 4 patsiendil (7%) ja varfariini rühmas 2 patsiendil (3%).

Lapsed

Rivaroxaban Accord'i ravi alustuspakend on spetsiaalselt mõeldud täiskasvanud patsientidele ega sobi lastel kasutamiseks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivaroksabaan imendub kiiresti; maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 2…4 tundi pärast tableti sissevõtmist.
Rivaroksabaan imendub suukaudselt võetuna peaaegu täielikult ja suukaudne biosaadavus on 2,5 mg ja 10 mg tabletiannuse korral suur (80…100%) ega olene tühjast või täis kõhust. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg annuse AUC-d ega C_{max}-i.
Tühja kõhuga võetava 20 mg tableti puhul oli vähenenud imendumise tõttu suukaudne biosaadavus 66%. Rivaroksabaani 20 mg tablettide võtmisel koos toiduga täheldati keskmise AUC suurenemist 39% võrra võrreldes tühja kõhuga võetava tabletiga. See osutab peaaegu täielikule imendumisele ja suurele suukaudsele biosaadavusele. Rivaroksabaani 15 mg ja 20 mg tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 4.2).
Rivaroksabaani farmakokineetika on tühja kõhu korral kuni annuseni umbes 15 mg üks kord päevas enam-vähem lineaarne. Täis kõhuga võtmisel avaldus rivaroksabaani 10 mg, 15 mg ja 20 mg tablettidel proportsionaalne seos annusega. Suurematel annustel on rivaroksabaani imendumine piiratud lahustuvusega, annuse suurenedes vähenevad biosaadavus ja imendumismäär.
Rivaroksabaani farmakokineetiliste omaduste variaablus on mõõdukas, indiviididevahelise varieerumisega (CV %) vahemikus 30%–40%.
Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja C_{max}–i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole proksimaalses osas. Plasmasisaldus väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas või ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist maost kaugemale, sest see võib põhjustada rivaroksabaani imendumise ja plasmasisalduse vähenemist.
Võrdluses terve tableti manustamisega oli 20 mg rivaroksabaani biosaadavus (AUC ja C_{max}) võrreldav nii õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maosondi kaudu manustatuna, millele järgnes vedela toidu söömine. Arvestades rivaroksabaani ennustatavat annusest sõltuvat farmakokineetilist profiili, kehtivad käesolevast uuringust saadud biosaadavuse tulemused tõenäoliselt ka rivaroksabaani väiksemate annuste kohta.

Jaotumine

Inimestel on seondumine plasmavalkudega suur – ligikaudu 92…95% ja peamiseks seondumiskomponendiks on seerumi albumiin. Jaotusruumala on mõõdukas, V_{ss} on ligikaudu 50 liitrit.

Biotransformatsioon ja eritumine

Ligikaudu 2/3 manustatud rivaroksabaani annusest laguneb metabolismi käigus ning pool sellest elimineeritakse seejärel neerude kaudu ja ülejäänud pool roojaga. 1/3 manustatud rivaroksabaani annusest eritub otse muutumatul kujul, peamiselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel neerude kaudu uriiniga.
Rivaroksabaan metaboliseerub CYP3A4, CYP2J2 ja CYP-sõltumatute mehhanismide kaudu. Morfolinoonrühma oksüdatiivne lõhustamine ja amiidsidemete hüdrolüüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja Bcrp (rinnavähi resistentne valk) substraat.
Muutumatul kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenoosset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5…9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11…13 tundi.

Erirühmad

Sugu
Mees- ja naissoost patsientidel kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetilistes ja farmakodünaamilistes parameetrites ei esinenud.

Eakad
Eakatel patsientidel ilmnesid võrreldes nooremate patsientidega kõrgemad plasmakontsentratsioonid, kusjuures AUC keskmised väärtused olid ligikaudu 1,5-korda kõrgemad peamiselt vähenenud (näiva) kogukliirensi ja renaalse kliirensi tõttu. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Erinevad kehakaalu kategooriad
Äärmuslikud kehakaalu väärtused (< 50 kg või > 120 kg) mõjutasid rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vaid vähesel määral (vähem kui 25%). Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Erinevused etniliste gruppide vahel
Rivaroksabaani farmakokineetikat ja farmakodünaamikat puudutavaid kliiniliselt olulisi erinevusi patsientide erinevate etniliste gruppide (kaukaaslased, afroameeriklased, hispaanlased, jaapanlased või hiinlased) vahel ei täheldatud.

Maksakahjustus
Tsirroosi põdevatel kerge maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass A) ilmnesid ainult väikesed muutused rivaroksabaani farmakokineetikas (rivaroksabaani AUC keskmiselt 1,2-kordne suurenemine), mis oli peaaegu sarnane tervete kontrollrühmaga. Tsirroosi põdevatel mõõduka maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seondumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eliminatsioon neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.
Xa faktori aktiivsuse inhibeerimine suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 2,6 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt 2,1 korda. Mõõduka maksakahjustusega patsiendid olid rivaroksabaani suhtes tundlikumad, mille tulemusena kontsentratsiooni ja protrombiiniaja farmakodünaamiline ja farmakokineetiline kõver oli järsem. Rivaroksabaan on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus
Kreatiniini kliirensi mõõtmistulemused näitasid rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiniini kliirens 50…80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30…49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15…29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel tõusis rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-kordselt. Farmakodünaamiliste toimete vastav suurenemine oli rohkem väljendunud. Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel suurenes Xa faktori aktiivsuse üldine inhibeerimine vastavalt 1,5; 1,9 ja 2,0 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt vastavalt 1,3; 2,2 ja 2,4 korda. Patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min, andmed puuduvad. Plasmavalkudega ulatusliku seondumise tõttu eeldatakse, et rivaroksabaan ei ole dialüüsitav. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole ravimit soovitatav kasutada. Patsientidel kreatiniini kliirensiga 15…29 ml/min, tuleb rivaroksabaani kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Patsientide farmakokineetilised andmed

Patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas ägeda SVT raviks oli kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (ennustatav intervall 90%) 2…4 tundi pärast annust (näitab ligikaudset maksimaalset ja minimaalset kontsentratsiooni annustamisintervalli ajal) 215 mikrogrammi/l (22…535 mikrogrammi/l) ja 24 tundi pärast annust vastavalt 32 mikrogrammi/l (6…239 mikrogrammi/l).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5…30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini E_{max} mudel. PT puhul kirjeldas andmeid üldjuhul kõige paremini lineaarse sirglõigu mudel. Kalle erines oluliselt olenevalt kasutatud PT reaktiivist. Neoplastin PT kasutamisel oli PT ravi algul ligikaudu 13 s ja kalle ligikaudu 3…4 s (100 µg/l). II ja III faasi farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste analüüside tulemused olid kooskõlas tervetel uuringus osalejatel määratud andmetega.

Lapsed

Rivaroxaban Accord'i ravi alustuspakend on spetsiaalselt mõeldud täiskasvanud patsientidele ega sobi lastel kasutamiseks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid põhiliselt põhjustatud rivaroksabaani ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest. Rottidel tõusid kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel IgG ja IgA tasemed vereplasmas.
Toimet isaste või emaste rottide fertiilsusele ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, mis on seotud rivaroksabaani farmakoloogilise toimemehhanismiga (nt hemorraagilised tüsistused). Kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul esines embrüo/loote toksilisust (implantatsioonijärgne kaotus, luustumise aeglustumine/kiirenemine, rohked heledad maksaplekid) ja tavaliste väärarengute sagenemist ning platsenta muutusi. Rottide sünnieelses ja -järgses uuringus täheldati järglaste elujõulisuse vähenemist annustel, mis olid emasloomadele toksilised.

6 FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos (E468)
naatriumlaurüülsulfaat (E487)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
magneesiumstearaat (E572)

Polümeerikate

makrogool 4000 (E1521)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Purustatud tabletid
Rivaroksabaani purustatud tabletid on stabiilsed vees ja õunapürees kuni 4 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravi alustuspakend ravi esimeseks 4 nädalaks:
Läbipaistvad PVC /alumiiniumblistrid voldikpakendis, mis sisaldavad 49 õhukese polümeerikattega tabletti:

42 Rivaroxaban Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletti ja 7 Rivaroxaban Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tablettide purustamine
Rivaroksabaani tablette võib purustada ja segada 50 ml vees ning manustada nasogastraalsondi või maosondiga, kui on eelnevalt kontrollitud sondi paigutust maos. Seejärel tuleb sondi veega loputada. Kuna rivaroksabaani imendumine sõltub toimeaine vabanemise kohast, tuleb vältida rivaroksabaani manustamist maost kaugemale, sest see võib väheneda imendumist ja ravimi ekspositsiooni. Pärast 15 mg või 20 mg purustatud tablettide manustamist on patsienti vaja kohe enteraalselt toita.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

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

8 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/039

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2020

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimpartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja koostab enne turuletoomist kõigile Rivaroxaban Accord'i välja kirjutada/kasutada võivatele arstidele teabepaketi. Teabepaketi eesmärk on suurendada teadlikkust Rivaroxaban Accord'i raviga kaasnevast võimalikust veritsusriskust ning anda juhiseid, kuidas selle puhul toimida.
Arstile mõeldud õppepakett sisaldab:

- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- juhiseid ravimit määravale arstile;
- patsiendi hoiatuskaarte [tekst on toodud III lisas].

Müügiloa hoidja kooskõlastab iga liikmesriigi pädeva asutusega ravimit määravale arstile mõeldud juhiste sisu ja formaadi koos kommunikatsiooniplaaniga enne õppepaketi levitamist selles riigis.
Ravimit määravale arstile mõeldud juhend peab sisaldama järgmist ohutusalast teavet:

- Patsiendirühmade loetelu, kellel võib olla suurenenud veritsusrisk
- Soovitused annuse vähendamiseks riskirühma kuuluvatel patsientidel
- Juhend rivaroksabaaniga ravilt või ravile ülemineku osas
- Vajadus võtta 15 mg ja 20 mg tablette koos toiduga
- Toimimine üleannustamise puhul
- Hüübivusanalüüside kasutamine ja nende tõlgendamine
- Kõiki patsiente tuleb informeerida järgnevast:
    - veritsuse sümptomite kirjeldus, selgitused millal on vaja pöörduda arsti poole;
    - ravisoostumuse tähtsus;
    - vajadus võtta 15 mg ja 20 mg tablette koos toiduga;
    - vajadus kanda ravimi pakendis sisalduvat patsiendi hoiatuskaarti endaga alati kaasas;
    - vajadus informeerida tervishoiutöötajaid Rivaroxaban Accord'i kasutamisest enne kirurgilist operatsiooni või mõnda muud invasiivset protseduuri.

Samuti peab müügiloa hoidja lisama igasse ravimikarpi patsiendi hoiatuskaardi, mille sisu on toodud III lisas.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

2,5 MG VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/001-008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

2,5 MG BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

2,5 MG ÜHEANNUSELINE BLISTERPAKEND (10 x 1 TABLETTI, 100 x 1 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTRITEL

2,5 MG BLISTER (14 TABLETIGA KALENDERPAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL JA VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

2,5 MG HDPE-PUDELI VÄLISKARP JA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
500 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Hispaania (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/009-011 (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)
SN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)
NN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10 MG VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 õhukese polümeerikattega tabletti
10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/012-020

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Accord 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

10 MG BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

10 MG ÜHEANNUSELINE BLISTERPAKEND (10 x 1 TABLETTI, 100 x 1 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

10 MG BLISTER (14 TABLETIGA KALENDERPAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL JA VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10 MG HDPE-PUDELI VÄLISKARP JA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
500 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Hispaania (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/021-023 (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Accord 10 mg (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile).

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)
SN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)
NN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

15 MG VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
42 õhukese polümeerikattega tabletti
48 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/024-035

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Accord 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

15 MG BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

15 MG ÜHEANNUSELINE BLISTERPAKEND (10 x 1 TABLETTI, 100 x 1 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

15 MG BLISTER (14 TABLETIGA KALENDERPAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL JA VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

15 MG HDPE-PUDELI VÄLISKARP JA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
500 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Hispaania (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/036-038 (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Accord 15 mg (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)
SN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)
NN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

20 MG VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
42 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/040-050

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Accord 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

20 MG BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

20 MG ÜHEANNUSELINE BLISTERPAKEND (10 x 1 TABLETTI, 100 x 1 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

20 MG BLISTER (14 TABLETIGA KALENDERPAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL JA VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

20 MG HDPE-PUDELI VÄLISKARP JA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
500 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Hispaania (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/051-053 (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Accord 20 mg (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)
SN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)
NN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

RAVI ALUSTUSPAKENDI VÄLISKARP (42 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 15 MG JA 7 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 20 MG) (SH SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga punane õhukese polümeerikattega tablett 1., 2. ja 3. nädalaks sisaldab 15 mg rivaroksabaani.
Iga tumepunane õhukese polümeerikattega tablett 4. nädalaks sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Iga 49 õhukese polümeerikattega tableti pakend sisaldab:
42 õhukese polümeerikattega tabletti 15 mg rivaroksabaaniga,
7 õhukese polümeerikattega tabletti 20 mg rivaroksabaaniga.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Ravi alustuspakend

See alustuspakend on ravi esimeseks 4 nädalaks.

ANNUS
1…21 päev: üks 15 mg tablett kaks korda ööpäevas, koos toiduga (üks 15 mg tablett hommikul ja õhtul).
Alates 22. päevast: üks 20 mg tablett üks kord ööpäevas (iga päev samal kellaajal), koos toiduga.

1…21 päev: üks 15 mg tablett kaks korda ööpäevas, koos toiduga (üks 15 mg tablett hommikul ja õhtul).
Alates 22. päevast: üks 20 mg tablett üks kord ööpäevas (iga päev samal kellaajal), koos toiduga.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1488/039

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

RAVI ALUSTUSPAKENDI VOLDIKPAKEND (42 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 15 MG JA 7 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 20 MG) (ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga punane õhukese polümeerikattega tablett 1., 2. ja 3. nädalaks sisaldab 15 mg rivaroksabaani.
Iga tumepunane õhukese polümeerikattega tablett 4. nädalaks sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Iga 49 õhukese polümeerikattega tableti pakend sisaldab:
42 õhukese polümeerikattega tabletti 15 mg rivaroksabaaniga,
7 õhukese polümeerikattega tabletti 20 mg rivaroksabaaniga.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Ravi alustuspakend

See alustuspakend on ravi esimeseks 4 nädalaks.

1…21 päev: üks 15 mg tablett kaks korda ööpäevas, koos toiduga (üks 15 mg tablett hommikul ja õhtul).
Alates 22. päevast: üks 20 mg tablett üks kord ööpäevas (iga päev samal kellaajal), koos toiduga.

ANNUS ja ANNUSTAMISSKEEM
1…21 päev: üks 15 mg tablett kaks korda ööpäevas (üks 15 mg tablett hommikul ja õhtul).
Alates 22. päevast: üks 20 mg tablett üks kord ööpäevas (iga päev samal kellaajal).

Alustusravi: Rivaroxaban Accord 15 mg kaks korda ööpäevas, esimesed 3 nädalat
Jätkuravi: Rivaroxaban Accord 20 mg üks kord ööpäevas, alates 4. nädalast. Ravi jätkamiseks külastage arsti.
Võtta koos toiduga.

Rivaroxaban Accord 15 mg
Ravi algus
15 mg
kaks korda ööpäevas
Alustamise päev
NÄDAL 1, NÄDAL 2, NÄDAL 3
PÄEV 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

päikese kujutis
kuu kujutis

Annuse muutus
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
üks kord ööpäevas
võtta iga päev samal kellaajal
Annuse muutmise päev
NÄDAL 4
PÄEV 22 PÄEV 23 PÄEV 24 PÄEV 25 PÄEV 26 PÄEV 27 PÄEV 28

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

RAVI ALUSTUSPAKENDI BLISTER VOLDIKPAKENDIS (42 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 15 MG JA 7 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 20 MG)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

PATSIENDI HOIATUSKAART

Patsiendi hoiatuskaart
Accord

Rivaroxaban Accord **2,5 mg** (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märkige ruut)
Rivaroxaban Accord **10 mg** (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märkige ruut)
Rivaroxaban Accord **15 mg** (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märkige ruut)
Rivaroxaban Accord **20 mg** (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märkige ruut)

- **Kandke seda kaarti kogu aeg endaga kaasas.**
- **Näidake seda kaarti enne ravi alustamist igale arstile, sh hambaarstile.**

Mind ravitakse vere hüübimisvastase ravimiga Rivaroxaban Accord (rivaroksabaan)
Nimi:
Aadress:
Sünniaeg:
Kaal:
Teised ravimid/haigused:

Hädaolukorras palun teavitage:
Arsti nimi:
Arsti telefon:
Arsti kood:

Palun teavitage ka:
Nimi:
Telefon:
Seos selle inimesega:

Info tervishoiutöötajatele:
- INR-analüüs ei sobi Rivaroxaban Accord'i antikoagulantse toime mõõtmiseks ja seetõttu ei tohi seda selleks otstarbeks kasutada.

Mida peaksin teadma ravimist Rivaroxaban Accord?
- Rivaroxaban Accord vedeldab verd ja takistab teil seeläbi ohtlike trombide teket.
- Ravimit Rivaroxaban Accord'i peab võtma täpselt arsti juhiste järgi. Tagamaks optimaalset kaitset trombide vastu, **ärge jätke kunagi annust vahele**.
- Te ei tohi lõpetada Rivaroxaban Accord'i võtmist ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata, sest see võib suurendada trombide tekkeriski.
- Enne Rivaroxaban Accord'i võtmist rääkige oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- Enne kirurgilist protseduuri või mistahes sarnast meditsiinilist sekkumist öelge oma arstile, et kasutate ravimit Rivaroxaban Accord.

Millal pean konsulteerima oma arstiga?
Kui võtate sellist verevedeldajat nagu Rivaroxaban Accord, on tähtis teada selle võimalikke kõrvaltoimeid.
Kõige sagedasem kõrvaltoime on veritsemine. Kui teate, et teil on normaalsest suurem veritsusoht, ärge alustage Rivaroxaban Accord'i võtmist enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil esineb järgmisi haigusnähte või veritsussümptomeid:

- valu;
- paistetus või ebamugavustunne;
- peavalu, pearinglus või nõrkus;
- ebatavalised verevalumid, ninaverejooksud, igemete veritsus, haavade kauakestev veritsemine;
- tavalisest vererohkemad menstruatsioonid või veritsused tupest;
- veri uriinis (roosa või pruun uriin), punane või must väljaheide;
- veriköha või veriokse või kohvipaksu meenutav okse.

Kuidas võtta ravimit Rivaroxaban Accord?

- Tagamaks optimaalset kaitset, tuleb võtta Rivaroxaban Accord'i
  - 2,5 mg tablette koos toiduga või ilma;
  - 10 mg tablette koos toiduga või ilma;
  - 15 mg tablette koos toiduga;
  - 20 mg tablette koos toiduga.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivaroxaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rivaroxaban Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Accord'i võtmist
3. Kuidas Rivaroxaban Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivaroxaban Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivaroxaban Accord ja milleks seda kasutatakse

Teile antakse Rivaroxaban Accord'i, sest
- teil on diagnoositud äge koronaarsündroom (seisundite rühm, kuhu kuuluvad südameinfarkt ja ebastabiilne stenokardia – tugev valu rindkeres) ning teie vereanalüüsis on südame seisundi teatud näitajate tasemed tõusnud.
  Rivaroxaban Accord vähendab täiskasvanutel järgmise südameinfarkti tekkeriski või südame- või veresoontehaigusest tingitud surmariski.
  Rivaroxaban Accord'i ei anta ainukese ravimina. Teie arst palub teil võtta ka:
  - atsetüülsalitsüülhapet või
  - atsetüülsalitsüülhapet koos klopidogreeli või tiklopidiiniga

  või

- teil on diagnoositud verehüübe (trombi) tekkimise kõrge risk koronaararterite haiguse või perifeersete arterite haigusest tekkinud sümptomite tõttu.
  Rivaroxaban Accord vähendab trombi (aterotrombootilised sündmused) tekkeriski täiskasvanutel.
  Rivaroxaban Accord'i ei anta teile ainukese ravimina, arst palub teil võtta ka atsetüülsalitsüülhapet.
  Mõnel juhul, kui teile antakse Rivaroxaban Accord'i pärast jalas verevoolu taastamiseks tehtud kitsenenud või sulgunud arteri avamise protseduuri, võib arst teile määrata lisaks atsetüülsalitsüülhappele ka lühiajaliseks manustamiseks klopidogreeli.

Rivaroxaban Accord sisaldab toimeainena rivaroksabaan, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tromboosivastasteks aineteks. See toimib vere hüübimisfaktori (Xa faktor) blokeerimise kaudu, vähendades vereklompide moodustumist.

2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Accord'i võtmist

Rivaroxaban Accord'i ei tohi võtta
- kui olete rivaroksabaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb ülemäärane veritsemine;

- kui teil on mõnes organis haigus või seisund, mis suurendab tõsise veritsuse tekkeriski (nt maohaavand, ajuvigastus või –verejooks, hiljutine aju- või silmaoperatsioon);
- kui te võtate vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin) välja arvatud juhul kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist;
- kui teil on äge koronaarsündroom ja teil oli eelnevalt ajus verejooks või tromb (insult);
- kui teil on koronaararterite haigus või perifeersete arterite haigus ja teil on varem esinenud veritsust ajus (insult) või kui teil tekkis ummistus aju süvakudesid verega varustavates väikestes arterites (lakunaarne ajuinfarkt) või kui teil tekkis eelmise kuu aja jooksul ajus tromb (isheemiline mittelakunaarne ajuinfarkt);
- kui teil on maksahaigus, millega kaasneb suurem veritsusoht;
- kui te olete rase või imetate last.

Kui teil esineb ükskõik milline loetletud seisunditest, **ärge võtke Rivaroxaban Accord'i ja pöörduge oma arsti poole**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rivaroxaban Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.
Rivaroxaban Accord'i ei tohi võtta koos teatud teiste vere hüübimist vähendavate ravimitega (nt prasugreel või tikagreloor) v.a atsetüülsalitsüülhappe ja klopidogreeli/tiklopidiiniga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivaroxaban Accord

- kui teil on suurenenud veritsusoht, mis võib esineda järgmiste seisundite korral nagu:
  - raske neeruhaigus, sest neerufunktsioon võib mõjutada teie organismis toimiva ravimi kogust;
  - kui te võtate teisi vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin), kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist (vt lõik „Muud ravimid ja Rivaroxaban Accord");
  - veritsushaigus;
  - väga kõrge vererõhk, mis ei ole raviga kontrollitav;
  - mao- või soolehaigused, mis võivad põhjustada veritsuse tekkimist. Nt mao- või sooltepõletik või söögitorupõletik, mis on tekkinud nt ösofageaalse reflukshaiguse (maohappe tagasivool söögitorru) tagajärjel või kasvajad mis paiknevad maos, soolestikus, suguelundites või kuseteedes;
  - silma võrkkesta veresoonte kahjustus (retinopaatia);
  - kopsuhaigus, mille korral bronhid on laienenud ja täidetud mädaga (bronhektaasia) või eelnevalt esinenud kopsuverejooks;
  - te olete vanem kui 75 aastat;
  - te kaalute vähem kui 60 kg;
  - koronaararterite haigus raske sümptomaatilise südamepuudulikkusega;
- kui teil on südameklapi protees;
- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi häire, mis suurendab trombide tekkeriski). Teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

Kui teil esineb ükskõik milline eelpool nimetatud seisunditest, pidage enne Rivaroxaban Accord'i võtmist nõu oma arstiga. Arst otsustab, kas teid tuleb selle ravimiga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Kui te peate minema operatsioonile

- on väga oluline võtta Rivaroxaban Accord'i enne ja pärast operatsiooni täpselt sellel ajal, nagu arst on teile öelnud;
- kui teie lõikusel kasutatakse kateetrit või süstimist lülisambasse (nt epiduraal- või spinaalanesteesiaks või valu vähendamiseks):
  - on väga oluline võtta Rivaroxaban Accord'i enne ja pärast süsti või kateetri eemaldamist täpselt sellel ajal, nagu arst on teile öelnud;

- teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil esineb pärast anesteesia lõppu tundetus või nõrkus jalgades või probleemid soolestiku või põiega, sest vajalik on viivitamatu arstiabi.

Lapsed ja noorukid
Rivaroxaban Accord'i **ei soovitata kasutada alla 18-aastastel isikutel.** Puudub piisav teave lastel ja noorukitel kasutamise kohta.

Muud ravimid ja Rivaroxaban Accord
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud, või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

- **Kui te võtate**
  - teatud seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (nt flukonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool), v.a juhul, kui neid kantakse ainult nahale;
  - ketokonasooli tablette (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks, kui organism toodab liigselt kortisooli);
  - teatud bakteriaalsete infektsioonide korral kasutatavaid ravimeid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin);
  - teatud viirusvastaseid ravimeid HIV-i/AIDS-i korral (nt ritonaviir);
  - muid ravimeid vere hüübivuse vähendamiseks (nt enoksapariin, klopidogreel või K-vitamiini antagonistid nagu varfariin ja atsenokumarool, prasugreel ja tikagreloor (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud");
  - põletikuvastaseid ravimeid ja valuvaigisteid (nt naprokseen või atsetüülsalitsüülhape);
  - dronedarooni (südamerütmihäirete ravim);
  - teatud depressiooni ravimeid (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)).

  Kui te kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Rivaroxaban Accord'i võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Accord'i toime võib suureneda. Arst otsustab, kas teid tuleb selle ravimiga ravida ja kas teid tuleks tähelepanelikumalt jälgida.
  Kui teie arst arvab, et teil on suurenenud risk mao- või soolehaavandite tekkeks, võib ta teile määrata ka ennetava haavandite ravi.

- Kui te võtate:
- teatud epilepsiaravimeid (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal);
- ravimtaime naistepuna (*Hypericum perforatum*) depressiooni raviks;
- antibiootikumi rifampitsiin.

  Kui te kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Rivaroxaban Accord'i võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Accord'i toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleb Rivaroxaban Accord'iga ravida ja kas teid tuleks tähelepanelikumalt jälgida.

Rasedus ja imetamine
Ärge võtke Rivaroxaban Accord'i, kui te olete rase või imetate last. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Rivaroxaban Accord'i võtmise ajal usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, informeerige sellest viivitamatult oma arsti, kes otsustab, kuidas teid edasi ravida.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Rivaroxaban Accord võib tekitada pearinglust (sage kõrvaltoime) või minestamist (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed"). Nende kõrvaltoimete esinemisel ei tohi te juhtida autot, sõita jalgrattaga ega käsitseda tööriistu või masinaid.

Rivaroxaban Accord sisaldab laktoosi ja naatriumi
Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Rivaroxaban Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta
Soovitatav annus on üks 2,5 mg tablett kaks korda ööpäevas. Võtke Rivaroxaban Accord'i iga päev enam-vähem samal kellaajal (nt üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul). Seda ravimit võib võtta koos toiduga või eraldi.

Kui teil on tervet tabletti raske neelata, küsige arstilt teavet Rivaroxaban Accord'i teiste manustamisviiside kohta. Tableti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega. Vajadusel võib arst purustatud Rivaroxaban Accord'i tableti manustada teile ka maosondi kaudu.

Rivaroxaban Accord'i ei anta teile ainukese ravimina.
Teie arst palub teil võtta ka atsetüülsalitsüülhapet. Kui teile määratakse Rivaroxaban Accord'i pärast ägedat koronaarsündroomi, võib arst teil paluda võtta ka tiklopidiini.
Kui teile antakse Rivaroxaban Accord'i pärast jalas verevoolu taastamiseks tehtud kitsenenud või sulgunud arteri avamise protseduuri, võib arst teile määrata lisaks atsetüülsalitsüülhappele ka lühiajaliseks manustamiseks klopidogreeli.

Teie arst ütleb, kui suures annuses neid võtta (tavaliselt 75…100 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas või 75…100 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas lisaks kas 75 mg klopidogreeli või standardsele tiklopidiini ööpäevasele annusele).

Millal alustada Rivaroxaban Accord'i võtmist
Ägeda koronaarsündroomi järgset Rivaroxaban Accord-ravi tuleb pärast ägeda koronaarsündroomi stabiliseerimist alustada niipea kui võimalik – ajal, mil parenteraalne (süstitav) koagulatsioonivastane ravi tavaliselt lõpetatakse, kuid mitte varem kui 24 tundi pärast hospitaliseerimist.
Kui teil on diagnoositud koronaararterite haigus või perifeersete arterite haigus, ütleb arst teile, millal peate Rivaroxaban Accord'iga ravi alustama.
Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

Kui te võtate Rivaroxaban Accord'i rohkem, kui ette nähtud
Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kui olete võtnud liiga palju Rivaroxaban Accord'i tablette. Rivaroxaban Accord'i võtmine liiga suures koguses suurendab veritsusohtu.

Kui te unustate Rivaroxaban Accord'i võtta
Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui teil ununes annus võtta, võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te lõpetate Rivaroxaban Accord'i võtmise
Võtke Rivaroxaban Accord'i korrapäraselt ja nii kaua, kui arst teile seda määrab.

Ärge lõpetage Rivaroxaban Accord'i võtmist enne oma arstiga konsulteerimata. Kui te lõpetate selle ravimi võtmise, võib teil suureneda järgmise südameinfarkti või insuldi tekkerisk või südame- või veresoontehaigusest tingitud surma tõenäosus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Rivaroxaban Accord põhjustada verejookse, mis võivad olla eluohtlikud. Tugev veritsus võib põhjustada vererõhu järsku langust (šokk). Mõnedel juhtudel ei ole need veritsused nähtavad.

Öelge oma arstile otsekohe, kui teil tekib mõni allpool loetletud kõrvaltoimetest:

- **Veritsuse nähud**
  - aju- või koljusisene veritsus (sümptomiteks võivad olla peavalu, nõrkus ühes kehapooles, oksendamine, krambihood, teadvusehäired, kaela jäikus. See on tõsine, viivitamatut meditsiinilist abi vajav seisund, pöörduge kohe arsti poole!);
  - pikaajaline või ülemäärane veritsemine;
  - eriline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu, seletamatu paistetus, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.

  Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta ravi.

- **Raskete nahareaktsioonide nähud**
  - tugev edasi leviv nahalööve, villid või limaskestade kahjustused, nt suus või silmades (Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs);
  - ravimireaktsioon, mis põhjustab löövet, palavikku, siseorganite põletikku, kõrvalekaldeid vereanalüüsis ja süsteemset haigust (DRESS-sündroom).

  Sellise kõrvaltoime esinemissagedus on väga harv (kuni ühel inimesel 10 000-st).

- **Raskete allergiliste reaktsioonide nähud**
  - näo-, huulte-, suu-, keele- või kõriturse; neelamisraskused; nõgestõbi ja hingamisraskused; vererõhu järsk langus.

  Raskete allergiliste reaktsioonide esinemissagedus on väga harv (anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk, võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st) ja aeg-ajalt (angioödeem ja allergiline ödeem, võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st).

Võimalike kõrvaltoimete loetelu

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada kahvatust, nõrkust või hingeldust;
- verejooks maos või soolestikus, veritsus kuse-suguteedest (sh veri uriinis ja rohke menstruaalverejooks), ninaverejooks, igemete veritsus;
- veritsus silmast (sh veritsus silmavalgetest);
- verejooks koesse või kehaõõnde (hematoom, verevalumid);
- verikõha;
- verejooks nahast või naha all;
- operatsioonijärgne verejooks;
- vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast;
- jäsemete turse;
- valu jäsemetes;
- neerufunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- palavik;
- kõhuvalu, seedehäired, halb enesetunne, kõhukinnisus, kõhulahtisus;
- madal vererõhk (sümptomiteks võivad olla pearinglus või minestamine püsti tõusmisel);
- üldine jõu ja energia vähenemine (nõrkus, väsimus), peavalu, pearinglus;
- lööve, sügelev nahk;
- vereanalüüsid võivad näidata mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- verejooks ajju või koljusse (vt eespoolt veritsuse sümptomeid;
- verejooks liigesesse, mis põhjustab valu ja turset;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);

- allergilised reaktsioonid, sh allergilised nahareaktsioonid;
- maksafunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini sisalduse, mõnede kõhunäärme- või maksaensüümide aktiivsuse või trombotsüütide arvu suurenemist;
- minestamine;
- halb enesetunne;
- kiire südamerütm;
- suukuivus;
- nõgestõbi.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)
- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- paikne turse;
- verekogum (hematoom) kubemepiirkonnas, mis on tüsistuseks südameprotseduuris, kus jalaarterisse sisestatakse kateeter (pseudoaneurüsm).

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)
- eosinofiilide kogunemine, teatud tüüpi valged granulotsüütilised verelibled, mis põhjustavad põletikku kopsudes (eosinofiilne kopsupõletik).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- tugevast verejooksust põhjustatud neerupuudulikkus;
- verejooks neerudes, mõnikord koos vere esinemisega uriinis, mis põhjustab neerude võimetust korralikult töötada (antikoagulantidega seotud nefropaatia);
- pärast verejooksu tekkiv suurenenud rõhk jala- või käelihastes, mis põhjustab valu, paistetust, tundlikkuse muutumist, tundetust või paralüüsi (verejooksule järgnev suletusrõhusündroom).

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rivaroxaban Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blistril või pudelil pärast märget „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Purustatud tabletid
Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 4 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivaroxaban Accord sisaldab
- Toimeaine on rivaroksabaan. Üks tablett sisaldab 2,5 mg rivaroksabaani.

- Teised koostisosad on:

Tableti sisu
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos (E468)
naatriumlaurüülsulfaat (E487)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
magneesiumstearaat (E572)

Tableti polümeerikate
makrogool 4000 (E1521)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)

Kuidas Rivaroxaban Accord välja näeb ja pakendi sisu
Rivaroxaban Accord 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helekollast värvi, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudu 6,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „IL4" ja teine külg on sile.

Rivaroxaban Accord'i õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud läbipaistvatesse PVC/alumiiniumblistritesse, mis on saadaval:
- 28, 56, 98, 100, 168 või 196 tabletti sisaldavates blistrites või
- üheannuselistes perforeeritud blistrites, mis sisaldavad 10 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Rivaroxaban Accord'i õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka HDPE-pudelites, mis sisaldavad 30, 90 või 500 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivaroxaban Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rivaroxaban Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Accord'i võtmist
3. Kuidas Rivaroxaban Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivaroxaban Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivaroxaban Accord ja milleks seda kasutatakse

Rivaroxaban Accord sisaldab toimeainena rivaroksabaani ja seda kasutatakse täiskasvanutel
- trombide tekkimise ärahoidmiseks veenides pärast puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsiooni. Teie arst on teile selle ravimi määranud, sest pärast operatsiooni on teil suurenenud risk trombide tekkeks;
- trombide raviks jalaveenides (süvaveenitromboos) ja kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia) ning trombide taastekkimise ennetamiseks jalgade ja/või kopsude veresoontes.

Rivaroxaban Accord kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tromboosivastasteks aineteks. See toimib vere hüübimisfaktori (Xa faktor) blokeerimise kaudu, vähendades vereklompide moodustumist.

2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Accord'i võtmist

Rivaroxaban Accord'i ei tohi võtta
- kui olete rivaroksabaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb ülemäärane veritsemine;
- kui teil on mõnes organis haigus või seisund, mis suurendab tõsise veritsuse tekkeriski (nt maohaavand, ajuvigastus või –verejooks, hiljutine aju- või silmaoperatsioon);
- kui te võtate vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin) välja arvatud juhul kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist;
- kui teil on maksahaigus, millega kaasneb suurem veritsusoht;
- kui te olete rase või imetate last.

Kui teil esineb ükskõik milline loetletud seisunditest, **ärge võtke Rivaroxaban Accord'i ja pöörduge oma arsti poole**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Rivaroxaban Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivaroxaban Accord

- kui teil on suurenenud veritsusoht, mis võib esineda järgmiste seisundite korral nagu:
  - mõõdukas või raske neeruhaigus, sest neerufunktsioon võib mõjutada teie organismis toimiva ravimi kogust;
  - kui te võtate teisi vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin), kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist (vt lõik „Muud ravimid ja Rivaroxaban Accord“);
  - veritsushaigus;
  - väga kõrge vererõhk, mis ei ole raviga kontrollitav;
  - mao või soolehaigused, mis võivad põhjustada veritsuse tekkimist. Nt mao- või sooltepõletik või söögitorupõletik, mis on tekkinud nt ösofageaalse reflukshaiguse (maohappe tagasivool söögitorru) tagajärjel või kasvajad mis paiknevad maos, soolestikus, suguelundites või kuseteedes;
  - silma võrkkesta veresoonte kahjustus (retinopaatia);
  - kopsuhaigus, mille korral bronhid on laienenud ja täidetud mädaga (bronhektaasia), või eelnevalt esinenud kopsuverejooks;
- kui teil on südameklapi protees;
- kui teie arst teeb kindlaks, et teie vererõhk on ebastabiilne, või kui trombi eemaldamiseks kopsust planeeritakse muud ravi või kirurgilist protseduuri;
- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi häire, mis suurendab trombide tekkeriski). Teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

Kui teil esineb ükskõik milline eelpool nimetatud seisunditest, pidage enne Rivaroxaban Accord'i võtmist nõu oma arstiga. Arst otsustab, kas teid tuleb selle ravimiga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Kui te peate minema operatsioonile

- on väga oluline võtta Rivaroxaban Accord'i enne ja pärast operatsiooni täpselt sellel ajal, nagu arst on teile öelnud;
- kui teie lõikusel kasutatakse kateetrit või süstimist lülisambasse (nt epiduraal- või spinaalanesteesiaks või valu vähendamiseks):
  - on väga oluline võtta Rivaroxaban Accord'i täpselt sellel ajal, nagu arst on teile öelnud;
  - teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil esineb pärast anesteesia lõppu tundetus või nõrkus jalgades või probleemid soolestiku või põiega, sest vajalik on viivitamatu arstiabi.

Lapsed ja noorukid

Rivaroxaban Accord'i **ei soovitata kasutada alla 18-aastastel isikutel.** Puudub piisav teave lastel ja noorukitel kasutamise kohta.

Muud ravimid ja Rivaroxaban Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kui te võtate

- teatud seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (nt flukonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool), v.a juhul, kui neid kantakse ainult nahale;
- ketokonasooli tablette (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks, kui organism toodab liigselt kortisooli);
- teatud bakteriaalsete infektsioonide korral kasutatavaid ravimeid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin);
- teatud viirusvastaseid ravimeid HIV-i/AIDS-i korral (nt ritonaviir);
- muid ravimeid vere hüübivuse vähendamiseks (nt enoksapariin, klopidogreel või K-vitamiini antagonistid nagu varfariin ja atsenokumarool);
- põletikuvastaseid ravimeid ja valuvaigisteid (nt naprokseen või atsetüülsalitsüülhape);
- dronedarooni (südamerütmihäirete ravim);

- teatud depressiooni ravimeid (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)).

  Kui te kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Rivaroxaban Accord'i võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Accord'i toime võib suureneda. Arst otsustab, kas teid tuleb selle ravimiga ravida ja kas teid tuleks tähelepanelikumalt jälgida.
  Kui teie arst arvab, et teil on suurenenud risk mao- või soolehaavandite tekkeks, võib ta teile määrata ka ennetava haavandite ravi.

Kui te võtate:
- teatud epilepsiaravimeid (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal);
- ravimtaime naistepuna (*Hypericum perforatum*) depressiooni raviks;
- antibiootikumi rifampitsiin.

Kui te kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Rivaroxaban Accord'i võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Accord'i toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleks Rivaroxaban Accord'iga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Rasedus ja imetamine
Ärge võtke Rivaroxaban Accord'i, kui te olete rase või imetate last. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Rivaroxaban Accord'i võtmise ajal usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, informeerige sellest viivitamatult oma arsti, kes otsustab, kuidas teid edasi ravida.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Rivaroxaban Accord võib tekitada pearinglust (sage kõrvaltoime) või minestamist (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed"). Nende kõrvaltoimete esinemisel ei tohi te juhtida autot, sõita jalgrattaga ega käsitseda tööriistu või masinaid.

Rivaroxaban Accord sisaldab laktoosi ja naatriumi
Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas Rivaroxaban Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta
- Trombide tekkimise ärahoidmiseks veenides pärast puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsiooni
  Soovitatav annus on üks Rivaroxaban Accord 10 mg tablett üks kord ööpäevas.

- Trombide raviks jalaveenides ja kopsuveresoontes ning trombide taastekkimise ennetamiseks
  Pärast vähemalt 6-kuulist trombivastast ravi on soovitatav annus kas üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas või üks 20 mg tablett üks kord ööpäevas. Arst on määranud teile Rivaroxaban Accord 10 mg üks kord ööpäevas.

Neelake tablett alla soovitatavalt koos veega.
Rivaroxaban Accord'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on tervet tabletti raske neelata, küsige arstilt teavet Rivaroxaban Accord'i teiste manustamisviiside kohta. Tableti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega. Vajadusel võib arst purustatud Rivaroxaban Accord'i tableti manustada teile ka maosondi kaudu.

Millal Rivaroxaban Accord'i võtta
Võtke iga päev üks tablett, kuni arst käsib teil lõpetada.
Püüdke tablett võtta iga päev samal kellaajal, et teil oleks seda kergem meeles pidada.
Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

Trombide tekkimise ärahoidmiseks veenides pärast puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsiooni: võtke esimene tablett 6…10 tundi pärast operatsiooni.
Kui teil on olnud suur puusalõikus, võtate te tablette tavaliselt 5 nädala vältel.
Kui teil on olnud suur põlvelõikus, võtate te tablette tavaliselt 2 nädala vältel.

Kui te võtate Rivaroxaban Accord'i rohkem, kui ette nähtud
Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kui olete võtnud liiga palju Rivaroxaban Accord'i tablette. Rivaroxaban Accord'i võtmine liiga suures koguses suurendab veritsusohtu.

Kui te unustate Rivaroxaban Accord'i võtta
Kui teil ununes annus võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Võtke järgmine tablett järgmisel päeval ja seejärel jätkake tableti võtmist üks kord päevas nagu tavaliselt.
Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rivaroxaban Accord'i võtmise
Ärge lõpetage Rivaroxaban Accord'i võtmist enne oma arstiga konsulteerimata, sest Rivaroxaban Accord hoiab ära tõsise seisundi tekke.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Rivaroxaban Accord põhjustada verejookse, mis võivad olla eluohtlikud. Tugev veritsus võib põhjustada vererõhu järsku langust (šokk). Mõnedel juhtudel ei ole need veritsused nähtavad.

Öelge oma arstile otsekohe, kui teil tekib mõni allpool loetletud kõrvaltoimetest:

- **Veritsuse nähud**
  - aju- või koljusisene veritsus (sümptomiteks võivad olla peavalu, nõrkus ühes kehapooles, oksendamine, krambihood, teadvusehäired, kaela jäikus. See on tõsine, viivitamatut meditsiinilist abi vajav seisund, pöörduge kohe arsti poole!);
  - pikaajaline või ülemäärane veritsemine;
  - eriline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu, seletamatu paistetus, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.

  Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta ravimisviisi.

- **Raskete nahareaktsioonide nähud**
  - tugev edasi leviv nahalööve, villid või limaskestade kahjustused, nt suus või silmades (Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs);
  - ravimireaktsioon, mis põhjustab löövet, palavikku, siseorganite põletikku, kõrvalekaldeid vereanalüüsis ja süsteemset haigestumist (DRESS-sündroom).

  Selliste kõrvaltoimete esinemissagedus on väga harv (kuni ühel inimesel 10 000-st).

- **Raskete allergiliste reaktsioonide nähud**
  - näo-, huulte-, suu-, keele- või kõrituse; neelamisraskused; nõgestõbi ja hingamisraskused; vererõhu järsk langus.

Raskete allergiliste reaktsioonide esinemissagedus on väga harv (anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk, võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st) ja aeg-ajalt (angioödeem ja allergiline ödeem, võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st).

Võimalike kõrvaltoimete loetelu

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)
- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada kahvatust, nõrkust või hingeldust;
- verejooks maos või soolestikus, veritsus kuse-suguteedest (sh veri uriinis ja rohke menstruaalverejooks), ninaverejooks, igemete veritsus;
- veritsus silmast (sh veritsus silmavalgetest);
- verejooks koesse või kehaõõnde (hematoom, verevalumid);
- veriköha;
- verejooks nahast või naha all;
- operatsioonijärgne verejooks;
- vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast;
- jäsemete turse;
- valu jäsemetes;
- neerufunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- palavik;
- kõhuvalu, seedehäired, halb enesetunne, kõhukinnisus, kõhulahtisus;
- madal vererõhk (sümptomiteks võivad olla pearinglus või minestamine püsti tõusmisel);
- üldine jõu ja energia vähenemine (nõrkus, väsimus), peavalu, pearinglus;
- lööve, sügelev nahk;
- vereanalüüsid võivad näidata mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)
- verejooks ajju või koljusse (vt eespoolt veritsuse sümptomeid);
- verejooks liigesesse, mis põhjustab valu ja turset;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- allergilised reaktsioonid, sh allergilised nahareaktsioonid;
- maksafunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini sisalduse, mõnede kõhunäärme- või maksaensüümide aktiivsuse või trombotsüütide arvu suurenemist;
- minestamine;
- halb enesetunne;
- südame löögisageduse kiirenemine;
- suukuivus;
- nõgestõbi.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)
- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- lokaalne paistetus;
- verekogum (hematoom) kubemepiirkonnas, mis on tüsistuseks südameprotseduuris, kus jalaarterisse sisestatakse kateeter (pseudoaneurüsm).

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)
- eosinofiilide kogunemine, teatud tüüpi valged granulotsüütilised verelibled, mis põhjustavad põletikku kopsudes (eosinofiilne kopsupõletik).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- tugevast verejooksust põhjustatud neerupuudulikkus;

- verejooks neerudes, mõnikord koos vere esinemisega uriinis, mis põhjustab neerude võimetust korralikult töötada (antikoagulantidega seotud nefropaatia);
- pärast verejooksu tekkiv suurenenud rõhk jala- või käelihastes, mis põhjustab valu, paistetust, tundlikkuse muutumist, tundetust või paralüüsi (verejooksule järgnev suletusrõhusündroom).

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rivaroxaban Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blistril või pudelil pärast märget „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Purustatud tabletid
Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 4 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivaroxaban Accord sisaldab
- Toimeaine on rivaroksabaan. Üks tablett sisaldab 10 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:

Tableti sisu
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos (E468)
naatriumlaurüülsulfaat (E487)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
magneesiumstearaat (E572)

Tableti polümeerikate
makrogool 4000 (E1521)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

Kuidas Rivaroxaban Accord välja näeb ja pakendi sisu
Rivaroxaban Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosa kuni roosa värvusega, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudu 6,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „IL1" ja teine külg on sile.

Rivaroxaban Accord'i õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud läbipaistvatesse PVC/alumiiniumblistritesse, mis on saadaval:
- 5, 10, 14, 28, 30, 98 või 100 tabletti sisaldavates blistrites või
- üheannuselistes perforeeritud blistrites, mis sisaldavad 10 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Rivaroxaban Accord'i õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka HDPE-pudelites, mis sisaldavad 30, 90 või 500 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivaroxaban Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rivaroxaban Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Rivaroxaban Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Accord'i võtmist
3. Kuidas Rivaroxaban Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivaroxaban Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivaroxaban Accord ja milleks seda kasutatakse

Rivaroxaban Accord sisaldab toimeainena rivaroksabaani ja seda kasutatakse täiskasvanutel:
- trombide ennetamiseks ajus (insult) ja teie keha teistes veresoontes, kui teil on ebakorrapärane südamerütm, mida nimetatakse mittevalvulaarseks kodade virvendusarütmiaks;
- trombide raviks jalaveenides (süvaveenitromboos) ja kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia) ning trombide taastekkimise ennetamiseks jalgade ja/või kopsude veresoontes.

Rivaroxaban Accord'i kasutatakse lastel ja alla 18-aastastel noorukitel kehakaaluga ≥ 30 kg:
- trombide raviks ja nende taastekkimise ennetamiseks veenides või kopsuveresoontes pärast vähemalt 5-päevast ravi trombivastaste süstitavate ravimitega.

Rivaroxaban Accord kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tromboosivastasteks aineteks. See toimib vere hüübimisfaktori (Xa faktor) blokeerimise kaudu, vähendades vereklompide moodustumist.

2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Accord'i võtmist

Rivaroxaban Accord'i ei tohi võtta
- kui olete rivaroksabaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb ülemäärane veritsemine;
- kui teil on mõnes organis haigus või seisund, mis suurendab tõsise veritsuse tekkeriski (nt maohaavand, ajuvigastus või -verejooks, hiljutine aju- või silmaoperatsioon);
- kui te võtate vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin) välja arvatud juhul kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist;
- kui teil on maksahaigus, millega kaasneb suurem veritsusoht;
- kui te olete rase või imetate last.

Kui teil esineb ükskõik milline loetletud seisunditest, **ärge võtke Rivaroxaban Accord'i ja pöörduge oma arsti poole**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Rivaroxaban Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivaroxaban Accord

- kui teil on suurenenud veritsusoht, mis võib esineda järgmiste seisundite korral nagu:
  - raske neeruhaigus täiskasvanutel ja mõõdukas või raske neeruhaigus lastel ja noorukitel, sest neerufunktsioon võib mõjutada teie organismis toimiva ravimi kogust;
  - kui te võtate teisi vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin), kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist (vt lõiku „Muud ravimid ja Rivaroxaban Accord“);
  - veritsushaigus;
  - väga kõrge vererõhk, mis ei ole raviga kontrollitav;
  - mao- või soolehaigused, mis võivad põhjustada veritsuse tekkimist. Nt mao- või sooltepõletik või söögitorupõletik, mis on tekkinud nt ösofageaalse reflukshaiguse (maohappe tagasivool söögitorru) tagajärjel või kasvajad mis paiknevad maos, soolestikus, suguelundites või kuseteedes;
  - silma võrkkesta veresoonte kahjustus (retinopaatia);
  - kopsuhaigus, mille korral bronhid on laienenud ja täidetud mädaga (bronhektaasia) või eelnevalt esinenud kopsuverejooks;
- kui teil on südameklapi protees;
- kui teie arst teeb kindlaks, et teie vererõhk on ebastabiilne, või kui trombi eemaldamiseks kopsust planeeritakse muud ravi või kirurgilist protseduuri;
- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi häire, mis suurendab trombide tekkeriski). Teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

Kui teil esineb ükskõik milline eelpool nimetatud seisunditest, pidage enne Rivaroxaban Accord'i võtmist nõu oma arstiga. Arst otsustab, kas teid tuleb selle ravimiga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Kui te peate minema operatsioonile

- on väga oluline võtta Rivaroxaban Accord'i enne ja pärast operatsiooni täpselt sellel ajal, nagu arst on teile öelnud;
- kui teie lõikusel kasutatakse kateetrit või süstimist lülisambasse (nt epiduraal- või spinaalanesteesiaks või valu vähendamiseks):
  - on väga oluline võtta Rivaroxaban Accord'i enne ja pärast süsti või kateetri eemaldamist täpselt sellel ajal, nagu arst on teile öelnud;
  - teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil esineb pärast anesteesia lõppu tundetus või nõrkus jalgades või probleemid soolestiku või põiega, sest vajalik on viivitamatu arstiabi.

Lapsed ja noorukid

Rivaroxaban Accord'i **ei soovitata kasutada lastel kehakaaluga alla 30 kg.**
Puudub piisav teave lastel ja noorukitel Rivaroxaban Accord'i kasutamise kohta täiskasvanute näidustustel.

Muud ravimid ja Rivaroxaban Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud, või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.
Kui te võtate

- teatud seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (nt flukonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool), v.a juhul, kui neid kantakse ainult nahale;
- ketokonasooli tablette (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks, kui organism toodab liigselt kortisooli);
- teatud bakteriaalsete infektsioonide korral kasutatavaid ravimeid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin);
- teatud viirusvastaseid ravimeid HIV-i/AIDS-i korral (nt ritonaviir);
- muid ravimeid vere hüübivuse vähendamiseks (nt enoksapariin, klopidogreel või K-vitamiini antagonistid nagu varfariin ja atsenokumarool);

- põletikuvastaseid ravimeid ja valuvaigisteid (nt naprokseen või atsetüülsalitsüülhape);
- dronedarooni (südamerütmihäirete ravim);
- teatud depressiooni ravimeid (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)).

Kui te kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Rivaroxaban Accord'i võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Accord'i toime võib suureneda. Arst otsustab, kas teid tuleb selle ravimiga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.
Kui teie arst arvab, et teil on suurenenud risk mao- või soolehaavandite tekkeks, võib ta teile määrata ka ennetava haavandite ravi.

Kui te võtate
- teatud epilepsiaravimeid (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal);
- ravimtaime naistepuna (*Hypericum perforatum*) depressiooni raviks;
- antibiootikumi rifampitsiin.

Kui te kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Rivaroxaban Accord'i võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Accord'i toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleks Rivaroxaban Accord'iga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Rasedus ja imetamine
Ärge võtke Rivaroxaban Accord'i, kui te olete rase või imetate last. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Rivaroxaban Accord'i võtmise ajal usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, informeerige sellest viivitamatult oma arsti, kes otsustab, kuidas teid edasi ravida.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Rivaroxaban Accord võib tekitada pearinglust (sage kõrvaltoime) või minestamist (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed"). Nende kõrvaltoimete esinemisel ei tohi te juhtida autot, sõita jalgrattaga ega käsitseda tööriistu või masinaid.

Rivaroxaban Accord sisaldab laktoosi ja naatriumi
Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas Rivaroxaban Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke Rivaroxaban Accord'i koos toiduga.
Neelake tablett/tabletid alla soovitatavalt koos veega.

Kui teil on tervet tabletti raske neelata, küsige arstilt teavet Rivaroxaban Accord'i teiste manustamisviiside kohta. Tableti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast sel viisil ravimi manustamist tuleb kohe süüa.
Vajadusel võib arst purustatud Rivaroxaban Accord'i tableti manustada teile ka maosondi kaudu.

Kui palju võtta
- **Täiskasvanud**
  - Trombide ennetamiseks ajus (insult) ja teie keha teistes veresoontes
  Soovitatav annus on üks Rivaroxaban Accord'i 20 mg tablett üks kord ööpäevas.
  Kui teil on neeruprobleemid, võidakse annust vähendada ühe Rivaroxaban Accord'i 15 mg tabletini üks kord ööpäevas.

Kui te vajate protseduuri, millega ravitakse südame ummistunud veresooni (seda nimetatakse perkutaanseks koronaarinterventsiooniks koos stendi paigaldamisega), on vähesel hulgal kogemusi, kus annust vähendatakse ühe 15 mg Rivaroxaban Accord'i tabletini üks kord ööpäevas (või ühe 10 mg Rivaroxaban Accord'i tabletini üks kord ööpäevas juhul, kui teie neerud ei tööta korralikult), lisaks teisele vere hüübimist vähendavale ravimile, nt klopidogreel.

- Trombide raviks jalaveenides ja kopsuveresoontes ning korduvate trombide ennetamiseks
Soovitatav annus on üks Rivaroxaban Accord'i 15 mg tablett kaks korda ööpäevas esimesel kolmel nädalal. Pärast kolme nädala möödumist on soovitatav annus üks Rivaroxaban Accord'i 20 mg tablett üks kord ööpäevas.
Pärast vähemalt 6-kuulist trombivastast ravi võib arst otsustada jätkata ravi kas ühe 10 mg tabletiga üks kord ööpäevas või ühe 20 mg tabletiga üks kord ööpäevas.
Kui teil on neeruprobleemid ja te võtate ühe Rivaroxaban Accord'i 20 mg tableti üks kord ööpäevas, võib arst otsustada vähendada annust esimese kolme nädala möödumisel ühe Rivaroxaban Accord'i 15 mg tabletini üks kord ööpäevas, juhul kui veritsusoht on suurem kui uue trombi tekkimise oht.

- **Lapsed ja noorukid**
Rivaroxaban Accord'i annus oleneb kehakaalust ja selle arvutab arst.
  - Soovitatav annus lastele ja noorukitele **kehakaaluga 30 kg kuni 50 kg** on üks **Rivaroxaban Accord'i 15 mg** tablett üks kord ööpäevas.
  - Soovitatav annus lastele ja noorukitele **kehakaaluga 50 kg** ja rohkem on üks **Rivaroxaban Accord'i 20 mg** tablett üks kord ööpäevas.

Võtke Rivaroxaban Accord'i annus koos joogiga (nt vee või mahlaga) söögi ajal. Võtke tablette iga päev enam-vähem samal kellaajal. Ravimi võtmise meelespidamiseks võite seadistada vastava meeldetuletuse.
Lapsevanem või hooldaja peab jälgima, et kogu annus on võetud.

Kuna Rivaroxaban Accord'i annus põhineb kehakaalul, on oluline käia kokku lepitud arstivisiitidel, sest kehakaalu muutumisel tuleb annust kohandada.
Mitte kunagi ei tohi Rivaroxaban Accord'i annust ise muuta, vajaduse korral teeb seda arst.

Tabletti ei tohi annuse jagamiseks poolitada. Kui on vaja manustada väiksem annus, kasutage rivaroksabaani teist ravimvormi – suukaudse suspensiooni graanuleid.
Lastel ja noorukitel, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, kasutage rivaroksabaani suukaudse suspensiooni graanuleid.

Kui suukaudne suspensioon ei ole saadaval, võib Rivaroxaban Accord'i tableti vahetult enne manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast selle segu manustamist tuleb kohe süüa. Vajadusel võib arst purustatud Rivaroxaban Accord'i tableti manustada ka maosondi kaudu.

Kui te sülitate/öögite annuse välja või oksendate
- vähem kui 30 minutit pärast Rivaroxaban Accord'i võtmist, siis võtke uus annus;
- enam kui 30 minutit pärast Rivaroxaban Accord'i võtmist, siis **ärge** võtke uut annust. Sellisel juhul võtke Rivaroxaban Accord'i järgmine annus tavalisel ajal.

Juhul, kui pärast Rivaroxaban Accord'i annuse võtmist sülitatakse/öögitakse see korduvalt välja või oksendatakse, võtke ühendust oma arstiga.

Millal Rivaroxaban Accord'i võtta
Võtke tabletti/tablette iga päev, kuni arst käsib teil lõpetada.
Püüdke tablett/tabletid võtta iga päev samal kellaajal, et teil oleks seda kergem meeles pidada.
Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

Takistamaks verehüüvete teket ajus (insult) ja keha teistes veresoontes:

Kui teie normaalse südamerütmi taastamiseks on vajalik teostada kardioversiooni, siis võtke Rivaroxaban Accord'i arsti poolt määratud aegadel.

Kui te võtate Rivaroxaban Accord'i rohkem, kui ette nähtud
Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kui olete võtnud liiga palju Rivaroxaban Accord'i tablette. Rivaroxaban Accord'i võtmine liiga suures koguses suurendab veritsusohtu.

Kui te unustate Rivaroxaban Accord'i võtta
- Täiskasvanud, lapsed ja noorukid
  Kui te võtate ühe 20 mg tableti või ühe 15 mg tableti üks kord ööpäevas ja teil ununes annus võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke ununenud annuse korvamiseks samal päeval üle ühe tableti. Võtke järgmine tablett järgmisel päeval ja seejärel jätkake ühe tableti võtmist üks kord päevas nagu tavaliselt.

- Täiskasvanud
  Kui te võtate ühe 15 mg tableti kaks korda ööpäevas ja teil ununes annus võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke ühel päeval rohkem kui kaks 15 mg tabletti. Kui te unustate annuse võtta, võite korraga võtta kaks 15 mg tabletti, et saada ühe päeva jooksul kokku kaks tabletti (30 mg).
  Järgmisel päeval jätkake ühe 15 mg tableti võtmisega kaks korda ööpäevas.

Kui te lõpetate Rivaroxaban Accord'i võtmise
Ärge lõpetage Rivaroxaban Accord'i võtmist enne oma arstiga konsulteerimata, sest Rivaroxaban Accord ravib ja hoiab ära tõsiseid seisundeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Rivaroxaban Accord põhjustada verejookse, mis võivad olla eluohtlikud. Tugev veritsus võib põhjustada vererõhu järsku langust (šokk). Mõnedel juhtudel ei ole need veritsused nähtavad.

Öelge oma arstile otsekohe, kui teil või lapsel tekib mõni allpool loetletud kõrvaltoimetest:
- **Veritsuse nähud**
  - aju- või koljusisene veritsus (sümptomiteks võivad olla peavalu, nõrkus ühes kehapooles, oksendamine, krambihood, teadvusehäired, kaela jäikus. See on tõsine, viivitamatut meditsiinilist abi vajav seisund, pöörduge kohe arsti poole!);
  - pikaajaline või ülemäärane veritsemine;
  - eriline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu, seletamatu paistetus, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.

  Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta ravi.

- **Raskete nahareaktsioonide nähud**
  - tugev edasi leviv nahalööve, villid või limaskestade kahjustused, nt suus või silmades (Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs);
  - ravimireaktsioon, mis põhjustab löövet, palavikku, siseorganite põletikku, kõrvalekaldeid vereanalüüsis ja süsteemset haigestumist (DRESS-sündroom).

  Sellise kõrvaltoime esinemissagedus on väga harv (kuni ühel inimesel 10 000-st).

- **Raskete allergiliste reaktsioonide nähud**
  - näo-, huulte-, suu-, keele- või kõrituse; neelamisraskused; nõgestõbi ja hingamisraskused; vererõhu järsk langus.

Raskete allergiliste reaktsioonide esinemissagedus on väga harv (anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk, võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st) ja aeg-ajalt (angioödeem ja allergiline ödeem, võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st).

Täiskasvanutel, lastel ja noorukitel täheldatud võimalike kõrvaltoimete loetelu

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)
- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada kahvatust, nõrkust või hingeldust;
- verejooks maos või soolestikus, veritsus kuse-suguteedest (sh veri uriinis ja rohke menstruaalverejooks), ninaverejooks, igemete veritsus;
- veritsus silmast (sh veritsus silmavalgetest);
- verejooks koesse või kehaõõnde (hematoom, verevalumid);
- verikõha;
- verejooks nahast või naha all;
- operatsioonijärgne verejooks;
- vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast;
- jäsemete turse;
- valu jäsemetes;
- neerufunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- palavik;
- kõhuvalu, seedehäired, halb enesetunne, kõhukinnisus, kõhulahtisus;
- madal vererõhk (sümptomiteks võivad olla pearinglus või minestamine püsti tõusmisel);
- üldine jõu ja energia vähenemine (nõrkus, väsimus), peavalu, pearinglus;
- lööve, sügelev nahk;
- vereanalüüsid võivad näidata mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)
- verejooks ajju või koljusse (vt eespoolt veritsuse sümptomeid);
- verejooks liigesesse, mis põhjustab valu ja turset;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- allergilised reaktsioonid, sh allergilised nahareaktsioonid;
- maksafunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini sisalduse, mõnede kõhunäärme- või maksaensüümide aktiivsuse või trombotsüütide arvu suurenemist;
- minestamine;
- halb enesetunne;
- südame löögisageduse kiirenemine;
- suukuivus;
- nõgestõbi.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)
- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- paikne turse;
- verekogum (hematoom) kubemepiirkonnas, mis on tüsistuseks südameprotseduuris, kus jalaarterisse sisestatakse kateeter (pseudoaneurüsm).

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)
- eosinofiilide kogunemine, teatud tüüpi valged granulotsüütilised verelibled, mis põhjustavad põletikku kopsudes (eosinofiilne kopsupõletik).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- tugevast verejooksust põhjustatud neerupuudulikkus;

- verejooks neerudes, mõnikord koos vere esinemisega uriinis, mis põhjustab neerude võimetust korralikult töötada (antikoagulantidega seotud nefropaatia);
- pärast verejooksu tekkiv suurenenud rõhk jala- või käelihastes, mis põhjustab valu, paistetust, tundlikkuse muutumist, tundetust või paralüüsi (verejooksule järgnev suletusrõhusündroom).

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel
Üldiselt sarnanevad Rivaroxaban Accord'iga ravitud lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed täiskasvanutel täheldatutega ja on peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega.

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini lastel ja noorukitel:

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)
- peavalu;
- palavik;
- ninaverejooks;
- oksendamine.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)
- südame löögisageduse suurenemine;
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini (sapipigmendi) sisalduse suurenemist;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- rohke menstruaalverejooks.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)
- vereanalüüsid võivad näidata konjugeeritud bilirubiini (sapipigment bilirubiini alatüüp) sisalduse suurenemist.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rivaroxaban Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blistril või pudelil pärast märget „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Purustatud tabletid
Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 4 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivaroxaban Accord sisaldab
- Toimeaine on rivaroksabaan. Üks tablett sisaldab 15 mg või 20 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:

Tableti sisu
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos (E468)

naatriumlaurüülsulfaat (E487)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
magneesiumstearaat (E572)

Tableti polümeerikate
makrogool 4000 (E1521)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

Kuidas Rivaroxaban Accord välja näeb ja pakendi sisu
Rivaroxaban Accord 15 mg: punast värvi, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudu 5,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „IL" ja teisel küljel „2".

Rivaroxaban Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud läbipaistvatesse PVC/alumiiniumblistritesse, mis on saadaval:
- 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 või 100 tabletti sisaldavates blistrites või
- üheannuselistes perforeeritud blistrites, mis sisaldavad 10 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Rivaroxaban Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka HDPE-pudelites, mis sisaldavad 30, 90 või 500 tabletti.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tumepunast värvi, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudu 6,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „IL3" ja teine külg on sile.

Rivaroxaban Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud läbipaistvatesse PVC/alumiiniumblistritesse, mis on saadaval:
- 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 või 100 tabletti sisaldavates blistrites või
- üheannuselistes perforeeritud blistrites, mis sisaldavad 10 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Rivaroxaban Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka HDPE-pudelites, mis sisaldavad 30, 90 või 500 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Tootja
Accord Healthcare Polska Sp. Z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Poola

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivaroxaban Accord 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rivaroxaban Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravi alustuspakend
Lastel mitte kasutada
rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Rivaroxaban Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Accord'i võtmist
3. Kuidas Rivaroxaban Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivaroxaban Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivaroxaban Accord ja milleks seda kasutatakse

Rivaroxaban Accord sisaldab toimeainena rivaroksabaani ja seda kasutatakse täiskasvanutel:
- trombide raviks jalaveenides (süvaveenitromboos) ja kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia) ning trombide taastekkimise ennetamiseks jalgade ja/või kopsude veresoontes.

Rivaroxaban Accord kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tromboosivastasteks aineteks. See toimib vere hüübimisfaktori (Xa faktor) blokeerimise kaudu, vähendades vereklompide moodustumist.

2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Accord'i võtmist

Rivaroxaban Accord'i ei tohi võtta
- kui olete rivaroksabaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb ülemäärane veritsemine;
- kui teil on mõnes organis haigus või seisund, mis suurendab tõsise veritsuse tekkeriski (nt maohaavand, ajuvigastus või -verejooks, hiljutine aju- või silmaoperatsioon);
- kui te võtate vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin) välja arvatud juhul kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist;
- kui teil on maksahaigus, millega kaasneb suurem veritsusoht;
- kui te olete rase või imetate last.

Kui teil esineb ükskõik milline loetletud seisunditest, **ärge võtke Rivaroxaban Accord'i ja pöörduge oma arsti poole**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Rivaroxaban Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivaroxaban Accord

- kui teil on suurenenud veritsusoht, mis võib esineda järgmiste seisundite korral nagu:
  - raske neeruhaigus, sest neerufunktsioon võib mõjutada teie organismis toimiva ravimi kogust;
  - kui te võtate teisi vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin), kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist (vt lõiku „Muud ravimid ja Rivaroxaban Accord“);
  - veritsushaigus;
  - väga kõrge vererõhk, mis ei ole raviga kontrollitav;
  - mao- või soolehaigused, mis võivad põhjustada veritsuse tekkimist. Nt mao- või sooltepõletik või söögitorupõletik, mis on tekkinud nt ösofageaalse reflukshaiguse (maohappe tagasivool söögitorru) tagajärjel või kasvajad mis paiknevad maos, soolestikus, suguelundites või kuseteedes;
  - silma võrkkesta veresoonte kahjustus (retinopaatia);
  - kopsuhaigus, mille korral bronhid on laienenud ja täidetud mädaga (bronhektaasia) või eelnevalt esinenud kopsuverejooks;
- kui teil on südameklapi protees;
- kui teie arst teeb kindlaks, et teie vererõhk on ebastabiilne, või kui trombi eemaldamiseks kopsust planeeritakse muud ravi või kirurgilist protseduuri;
- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi häire, mis suurendab trombide tekkeriski). Teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

Kui teil esineb ükskõik milline eelpool nimetatud seisunditest, pidage enne Rivaroxaban Accord'i võtmist nõu oma arstiga. Arst otsustab, kas teid tuleb selle ravimiga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Kui te peate minema operatsioonile

- on väga oluline võtta Rivaroxaban Accord'i enne ja pärast operatsiooni täpselt sellel ajal, nagu arst on teile öelnud;
- kui teie lõikusel kasutatakse kateetrit või süstimist lülisambasse (nt epiduraal- või spinaalanesteesiaks või valu vähendamiseks):
  - on väga oluline võtta Rivaroxaban Accord'i enne ja pärast süsti või kateetri eemaldamist täpselt sellel ajal, nagu arst on teile öelnud;
  - teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil esineb pärast anesteesia lõppu tundetus või nõrkus jalgades või probleemid soolestiku või põiega, sest vajalik on viivitamatu arstiabi.

Lapsed ja noorukid

Rivaroxaban Accord'i alustuspakendit **ei soovitata kasutada alla 18-aastastel isikutel,** sest see on mõeldud ravi alustamiseks täiskasvanud patsientidel, ega sobi lastel või noorukitel kasutamiseks.

Muud ravimid ja Rivaroxaban Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud, või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

- **Kui te võtate**

- teatud seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (nt flukonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool), v.a juhul, kui neid kantakse ainult nahale;
- ketokonasooli tablette (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks, kui organism toodab liigselt kortisooli);
- teatud bakteriaalsete infektsioonide korral kasutatavaid ravimeid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin);
- teatud viirusvastaseid ravimeid HIV-i/AIDS-i korral (nt ritonaviir);
- muid ravimeid vere hüübivuse vähendamiseks (nt enoksapariin, klopidogreel või K-vitamiini antagonistid nagu varfariin ja atsenokumarool);
- põletikuvastaseid ravimeid ja valuvaigisteid (nt naprokseen või atsetüülsalitsüülhape);
- dronedarooni (südamerütmihäirete ravim);

- teatud depressiooni ravimeid (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)).

Kui te kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Rivaroxaban Accord'i võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Accord'i toime võib suureneda. Arst otsustab, kas teid tuleks selle ravimiga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.
Kui teie arst arvab, et teil on suurenenud risk mao- või soolehaavandite tekkeks, võib ta teile määrata ka ennetava haavandite ravi.

Kui te võtate:
- teatud epilepsiaravimeid (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal);
- ravimtaime naistepuna (*Hypericum perforatum*) depressiooni raviks;
- antibiootikumi rifampitsiin.

Kui te kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Rivaroxaban Accord'i võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Accord'i toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleb Rivaroxaban Accord'iga ravida ja kas teid tuleks tähelepanelikumalt jälgida.

Rasedus ja imetamine
Ärge võtke Rivaroxaban Accord'i, kui te olete rase või imetate last. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Rivaroxaban Accord'i võtmise ajal usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, informeerige sellest viivitamatult oma arsti, kes otsustab, kuidas teid edasi ravida.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Rivaroxaban Accord võib tekitada pearinglust (sage kõrvaltoime) või minestamist (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed"). Nende kõrvaltoimete esinemisel ei tohi te juhtida autot, sõita jalgrattaga ega käsitseda tööriistu või masinaid.

Rivaroxaban Accord sisaldab laktoosi ja naatriumi
Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas Rivaroxaban Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke Rivaroxaban Accord'i koos toiduga.
Neelake tablett/tabletid alla soovitatavalt koos veega.

Kui teil on tervet tabletti raske neelata, küsige arstilt teavet Rivaroxaban Accord'i teiste manustamisviiside kohta. Tableti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast sel viisil ravimi manustamist tuleb kohe süüa.
Vajadusel võib arst purustatud Rivaroxaban Accord'i tableti manustada teile ka maosondi kaudu.

Kui palju võtta
Soovitatav annus on üks Rivaroxaban Accord'i 15 mg tablett kaks korda ööpäevas esimesel kolmel nädalal. Pärast kolme nädala möödumist on soovitatav annus üks Rivaroxaban Accord'i 20 mg tablett üks kord ööpäevas.
See Rivaroxaban Accord'i 15 mg ja 20 mg ravi alustuspakend on mõeldud ravi esimeseks neljaks nädalaks. Pärast selle pakendi lõpetamist jätkub teie ravi vastavalt arsti soovitusele Rivaroxaban Accord 20 mg-ga üks kord ööpäevas.

Kui teil on neeruprobleemid võib arst otsustada vähendada annust esimese kolme nädala möödumisel ühe Rivaroxaban Accord'i 15 mg tabletini üks kord ööpäevas, juhul kui veritsusoht on suurem kui uue trombi tekkimise oht.

Millal Rivaroxaban Accord'i võtta
Võtke tabletti/tablette iga päev, kuni arst käsib teil lõpetada.
Püüdke tablett/tabletid võtta iga päev samal kellaajal, et teil oleks seda kergem meeles pidada.
Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

Kui te võtate Rivaroxaban Accord'i rohkem, kui ette nähtud
Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kui olete võtnud liiga palju Rivaroxaban Accord'i tablette. Rivaroxaban Accord'i võtmine liiga suures koguses suurendab veritsusohtu.

Kui te unustate Rivaroxaban Accord'i võtta
- Kui te võtate ühe 15 mg tableti kaks korda ööpäevas ja teil ununes annus võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke ühel päeval rohkem kui kaks 15 mg tabletti. Kui te unustate annuse võtta, võite korraga võtta kaks 15 mg tabletti, et saada ühe päeva jooksul kokku kaks tabletti (30 mg). Järgmisel päeval jätkake ühe 15 mg tableti võtmisega kaks korda ööpäevas.
- Kui te võtate ühe 20 mg tableti üks kord ööpäevas ja teil ununes annus võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke ununenud annuse korvamiseks samal päeval üle ühe tableti. Võtke järgmine tablett järgmisel päeval ja seejärel jätkake ühe tableti võtmist üks kord päevas nagu tavaliselt.

Kui te lõpetate Rivaroxaban Accord'i võtmise
Ärge lõpetage Rivaroxaban Accord'i võtmist enne oma arstiga konsulteerimata, sest Rivaroxaban Accord ravib ja hoiab ära tõsiseid seisundeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Rivaroxaban Accord põhjustada verejookse, mis võivad olla eluohtlikud. Tugev veritsus võib põhjustada vererõhu järsku langust (šokk). Mõnedel juhtudel ei ole need veritsused nähtavad.

Öelge oma arstile otsekohe, kui teil või lapsel tekib mõni allpool loetletud kõrvaltoimetest:
- **Veritsuse nähud**
  - aju- või koljusisene veritsus (sümptomiteks võivad olla peavalu, nõrkus ühes kehapooles, oksendamine, krambihood, teadvusehäired, kaela jäikus. See on tõsine, viivitamatut meditsiinilist abi vajav seisund, pöörduge kohe arsti poole!);
  - pikaajaline või ülemäärane veritsemine;
  - eriline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu, seletamatu paistetus, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.

  Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta ravi.

- **Raskete nahareaktsioonide nähud**
  - tugev edasi leviv nahalööve, villid või limaskestade kahjustused, nt suus või silmades (Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs);
  - ravimireaktsioon, mis põhjustab löövet, palavikku, siseorganite põletikku, kõrvalekaldeid vereanalüüsis ja süsteemset haigestumist (DRESS-sündroom).

  Sellise kõrvaltoime esinemissagedus on väga harv (kuni ühel inimesel 10 000-st).

- **Raskete allergiliste reaktsioonide nähud**
  - näo-, huulte-, suu-, keele- või kõrituse; neelamisraskused; nõgestõbi ja hingamisraskused; vererõhu järsk langus.

  Raskete allergiliste reaktsioonide esinemissagedus on väga harv (anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk, võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st) ja aeg-ajalt (angioödeem ja allergiline ödeem, võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st).

Võimalike kõrvaltoimete loetelu

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)
- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada kahvatust, nõrkust või hingeldust;
- verejooks maos või soolestikus, veritsus kuse-suguteedest (sh veri uriinis ja rohke menstruaalverejooks), ninaverejooks, igemete veritsus;
- veritsus silmast (sh veritsus silmavalgetest);
- verejooks koesse või kehaõõnde (hematoom, verevalumid);
- verikõha;
- verejooks nahast või naha all;
- operatsioonijärgne verejooks;
- vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast;
- jäsemete turse;
- valu jäsemetes;
- neerufunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- palavik;
- kõhuvalu, seedehäired, halb enesetunne, kõhukinnisus, kõhulahtisus;
- madal vererõhk (sümptomiteks võivad olla pearinglus või minestamine püsti tõusmisel);
- üldine jõu ja energia vähenemine (nõrkus, väsimus), peavalu, pearinglus;
- lööve, sügelev nahk;
- vereanalüüsid võivad näidata mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)
- verejooks ajju või koljusse (vt eespoolt veritsuse sümptomeid);
- verejooks liigesesse, mis põhjustab valu ja turset;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- allergilised reaktsioonid, sh allergilised nahareaktsioonid;
- maksafunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini sisalduse, mõnede kõhunäärme- või maksaensüümide aktiivsuse või trombotsüütide arvu suurenemist;
- minestamine;
- halb enesetunne;
- südame löögisageduse kiirenemine;
- suukuivus;
- nõgestõbi.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)
- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- paikne turse;
- verekogum (hematoom) kubemepiirkonnas, mis on tüsistuseks südameprotseduuris, kus jalaarterisse sisestatakse kateeter (pseudoaneurüsm).

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)
- eosinofiilide kogunemine, teatud tüüpi valged granulotsüütilised verelibled, mis põhjustavad põletikku kopsudes (eosinofiilne kopsupõletik).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- tugevast verejooksust põhjustatud neerupuudulikkus;
- verejooks neerudes, mõnikord koos vere esinemisega uriinis, mis põhjustab neerude võimetust korralikult töötada (antikoagulantidega seotud nefropaatia);
- pärast verejooksu tekkiv suurenenud rõhk jala- või käelihastes, mis põhjustab valu, paistetust, tundlikkuse muutumist, tundetust või paralüüsi (verejooksule järgnev suletusrõhusündroom).

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rivaroxaban Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast märget „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Purustatud tabletid
Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 4 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivaroxaban Accord sisaldab
- Toimeaine on rivaroksabaan. Iga tablett sisaldab vastavalt 15 mg või 20 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:

Tableti sisu
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos (E468)
naatriumlaurüülsulfaat (E487)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
mikrokristalliline tselluloos (E460)
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
magneesiumstearaat (E572)

Tableti polümeerikate
makrogool 4000 (E1521)
hüpromelloos 2910 (nominaalviskoossus 5,1 mPa.s) (E464)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

Kuidas Rivaroxaban Accord välja näeb ja pakendi sisu
Rivaroxaban Accord 15 mg: punast värvi, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudu 5,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „IL" ja teisele küljele „2".

Rivaroxaban Accord 20 mg: tumepunast värvi, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudu 6,00 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „IL3” ja teine külg on sile.
Ravi alustuspakend neljaks esimeseks nädalaks: iga pakend 49 õhukese polümeerikattega tabletiga neljaks esimeseks ravinädalaks sisaldab:
42 õhukese polümeerikattega tabletti 15 mg rivaroksabaaniga ja 7 õhukese polümeerikattega tabletti 20 mg rivaroksabaaniga.

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.