

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Koanaa 10 mg suus dispergeeruvad ravimkiled

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks suus dispergeeruv ravimkile sisaldab 10 mg rivaroksabaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks suus dispergeeruv ravimkile sisaldab 0,125 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati, vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv ravimkile

Helepunane ristkülikukujuline suus dispergeeruv ravimkile. Iga kile suurus on ligikaudu 20 x 28 mm ja paksus on 0,080 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Venoosse tromboemboolia ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline puusa- või põlveliigese asendusoperatsioon.

Sügavaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning SVT ja KATE taastekke ennetamine täiskasvanutel (hemodünaamiliselt ebastabiilsete KATE patsiendid vt lõik 4.4.)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamiseks

Soovitav 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 Koanaa kohe ja jätkama järgmisel päeval tableti võtmist üks kord ööpäevas nagu varem.

SVT ravi, KATE ravi ja SVT ning KATE taastekke 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 SVT ning KATE taastekke 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

tuleb 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 näidustatud on SVT ja KATE taastekke pikaajaline ennetamine (pärast vähemalt 6-kuulise SVT või KATE ravi lõpetamist), on soovitatavaks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel on SVT või KATE taastekke suur risk (nt komplitseeritud kaasuvate haigustega patsiendid või kui pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Rivaroxaban Koanaaga üks kord ööpäevas on SVT või KATE kordunud), tuleb kaaluda Rivaroxaban Koanaa 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 koguanus
Korduva SVT ja KATE ravi ja taastekke 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 taastekke 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

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1...21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Koanaa kohe, et tagada Rivaroxaban Koanaa ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraka võtta kaks 15 mg suus dispergeeruvad ravimkiled. Patsient peab järgmisel päeval jätkama ravimi võtmist tavapäraselt 15 mg kaks korda ööpäevas vastavalt soovitudele.

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

Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) Rivaroxaban Koanaale

SVT ja KATE raviks ja nende taastekke ennetamiseks tuleb patsientide ravi VKA-dega lõpetada ja Rivaroxaban Koanaaga ravi alustada siis, kui INR on $\leq 2,5$.

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

Üleminek Rivaroxaban Koanaalt K-vitamiini antagonistidele (VKA)

Üleminekul Rivaroxaban Koanaalt VKA-le võib esineda ebapiisav antikoagulatsioon. Üleminekul mistahes alternatiivsele antikoagulandile tuleb tagada pidev piisav antikoagulatsioon. Tuleb märkida, et Rivaroxaban Koanaa võib soodustada INR-väärtuse suurenemist.

Patsientidele, kes lähevad Rivaroxaban Koanaalt üle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on $\geq 2,0$. Üleminekuperioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii Rivaroxaban Koanaa kui ka VKA-d, ei tohi INRi määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Rivaroxaban Koanaa annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Rivaroxaban Koanaa järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Koanaa võtmine on lõpetatud, võib INRi usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Rivaroxaban Koanaale

Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Rivaroxaban Koanaaga 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 Rivaroxaban Koanaalt parenteraalsetele antikoagulantidele

Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 põlveliigese proteesi 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 taastekke ennetamine: kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatava 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 sellise kliinilise seisundi korral 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 Koanaa on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusohu, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Childi-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

Rivaroxaban Koanaa 10 mg tablettide ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Vastavad andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Rivaroxaban Koanaa 10 mg tablette alla 18-aastastel lastel kasutada.

Manustamisviis

Rivaroksabaan Koanaa 10 mg suus dispergeeruvad ravimkiled on mõeldud suukaudseks kasutamiseks ja neid võib võtta koos toiduga või ilma, samuti koos veega või ilma (vt lõik 5.2). Patsiendil tuleb lasta ravimikilil suus lahustuda enne, kui see koos süljega alla neelatakse.

- a) Pakendi avamiseks tuleb seda hoida lühema küljega ülespoole, mis on märgitud noolega.
- b) Seejärel tuleb kotike avada, tõmmates mõlemat osa noole märgistuse juures õrnalt lahti.

- Mõlemat osa tuleb hoida pöidla ja nimetissõrme vahel, kasutades mõlema osa jaoks sama kätt.
- c) Pakendi mõlemad osad tuleb rebida vastassuundades, kuni need on täielikult eraldunud. Suus disperseeruv ravimkile tuleb nähtavale ja asub pakendi ühel poolel.
 - d) suus disperseeruvad ravimkiled tuleb kotikesest eemaldada kuivade sõrmedega ja asetada otse keelele. Patsiendi suu peab olema tühi. Suus lahustuv kile tuleb välja võtta kohe pärast kotikese avamist.

Oluline: suus disperseeruvad ravimkilet ei tohi käsitseda märgade kätega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge veritsus.

Kahjustused või seisundid, mille puhul suure verejooksu risk on märkimisväärne. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge veritsusriskiga pahaloolumuline kasvaja; hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju-, lülisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariks; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonkonna häired.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, daltepariin 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 tsentraalse veeni- või arterikateetri avatuse tagamiseks (vt lõik 4.5).

Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusrisk, sh tsirroosiga patsiendid, kellel on Childi-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.

Verejooksu risk

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Koanaa võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Koanaa manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes oli pikaajalisel ravil rivaroksabaaniga VKA-ga võrreldes sagedamini limaskesta veritsusi (nt nina-, igemete-, seedetraktiveritsus; urogenitaalne, sh ebatavaline vaginaalne või suurenenud menstruaalveritsus) ja aneemiat. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsest määramisest varjatud verejooksu kindlakstegemisel ja nähtava verejooksu kliinilise olulisuse määramisel, kui see on asjakohane.

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal on suurem veritsusrisk. Neid patsiente tuleb pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8). Patsientidel, kes võtavad Rivaroxaban Koanaa VTE ennetamiseks pärast plaanilist puusa- või põlveliigese proteesi 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 ravi ajal rivaroksabaaniga ei ole vajadust rutiinselt jälgida rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni, saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-

faktor Xa analüüsides. See võib osutada vajalikuks erandjuhtudel, kui rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni 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 suurened (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15...29 ml/min, tuleb Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Koanaa ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste ainete (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 veritsemisohu (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).

Verejooksu teised riskitegurid

Nagu ka teisi tromboosivastaseid ravimeid, ei soovitata rivaroksabaani kasutada suurenenud veritsusohuga patsientidel, nt:

- kaasasündinud või omandatud veritsushaiguste korral;
- ravile allumatu raske arteriaalse hüpertensiooni korral;
- ilma ägeda haavandita seedetraktihaiguse korral (nt põletikuline soolehaigus, ösofagiit, gastriit ja gastroösofageaalne reflukshaigus), mis võib põhjustada veritsustüsistusi;
- vaskulaarse retinopaatia korral;
- bronheктаasia 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 toimunud aordiklapi asendamine kateetri kaudu (*transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Rivaroxaban Koanaa ohutust ja efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et Rivaroxaban Koanaa tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Koanaaga 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 Koanaa ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna Rivaroxaban Koanaa 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 suurened 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. Rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esineva võimaliku veritsusriski vähendamiseks, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleb läbi viia ajal, millal rivaroksabaani antikoagulantne toime on eeldatavalt nõrk (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 Koanaa 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 Koanaa 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 suurened (vt lõik 5.2).

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-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 ravi rivaroksabaaniga lõpetada.

Teave abiainetete kohta

Rivaroxaban Koanaa sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati, mis võib põhjustada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, 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 keskmise 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 suurenemisega, mis võib suurendada veritsemisohtu. Seetõttu ei ole soovitatav Rivaroxaban Koanaa kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli 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 osutada 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 osutada 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

osutada 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 märkimisväärsed 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 märkimisväärselt pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori sisaldusega.

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid suurendavad tavaliselt veritsemisohtu (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 suurened verejooksu risk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele.

Rivaroksabaani kliinilises programmis täheldati samaaegse kasutamise korral kõigis ravirühmades arvuliselt rohkem suuri või kliiniliselt olulisi mittesuuri verejooke.

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 CRRRtroughRRR 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

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

Imetamine

Rivaroxaban Koanaa ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on Rivaroxaban Koanaa 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

Rivaroxaban Koanaa mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud sünnikoopi (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

Ohutusprofili 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 põlveliigese proteesi paigaldamise operatsioon	6097	10 mg	39 päeva

VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	3997	10 mg	39 päeva
SVT ja KATE ravi ning nende taastekke 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 virvendusarütmia 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 klopidoogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-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 teada antud 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 põlveliigese proteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende taastekke 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 virvendusarütmia 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 KAH-iga/PAH-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

Kokkuvõtte kõrvaltoimetest tabelina

Allolevas tabelis 3 on kokkuvõtte Rivaroxaban Koanaa kasutamisel esinenud kõrvaltoimete esinemissagedusest täiskasvanutel ja lastel organsüsteemi klasside (MedDRA) ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\,000$ 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, sünnikoop			
Silma kahjustused				
Silma hemorraagia (k.a konjunktivi				

hemorraagia)				
Südame häired				
	Tahhükardia			
Vaskulaarsed häired				
Hüpotensioon, hematoom				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Ninaverejooks, verikõha			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 sisalduse suurenemine, vere leelisfosfataasi taseme suurenemine ^A , GGT - - taseme suurenemine ^A	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse 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	Lihashemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhusündroom
Neerude ja kuseteede häired				

Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia ^B), neerukahjustus (k.a kreatiniinisalduse suurenemine veres, urea sisalduse suurenemine veres).				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudlikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni, antikoagulandiga seotud nefropaatia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Palavik ^A , perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja astenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem ^A		
Uuringud				
	LDH taseme suurenemine ^A , lipaasi taseme suurenemine ^A , amülaasi taseme 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 põlveliigese proteesi 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 toimetehhanismi 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 määra või ulatusest (vt lõik 4.9 “Veritsuse kontrollimine”). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskestast 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 paistetuse, düspnoea ja teadmata põhjusega šokina. Mõnedel juhtudel on aneemia tagajärjel täheldatud südameisheemia sümptomeid, nagu valu rindkeres või stenokardiat. Rivaroxaban Koanaa kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüpoperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus või antikoagulandiga 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 müügiloo 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 on sobivam. 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 koagulopaatias) 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 kontsentradi (PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentradi (APCC) või rekombinantse faktor VIIa (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 faktor VIIa 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. Traneksaanhappe 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 dialüüsiv, 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 suukaudse biosaadavusega väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välimised teed, inhibeerides nii trombiini moodustumist kui ka trombide tekkimist. Rivaroksabaan ei inhibeeri trombiini (aktiveeritud II faktor) ega avalda tõestatud toimet trombotsüütidele.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (prothrombin time, 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 analüüsides (vt lõik 5.2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveliigese proteesi 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 populatsioon	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	Rivarok-sabaan 10 mg üks kord ööpäevas 35 ± 4 päeva	Enoksa-pariin 40 mg üks kord ööpäevas 35 ± 4 päeva	p-väärtus < 0,001	Rivarok-sabaan 10 mg üks kord ööpäevas 35 ± 4 päeva	Enoksa-pariin 40 mg üks kord ööpäevas 12 ± 2 päeva	p-väärtus < 0,001	Rivarok-sabaan 10 mg üks kord ööpäevas 12 ± 2 päeva	Enoksa-pariin 40 mg üks kord ööpäevas 12 ± 2 päeva	p-väärtus < 0,001
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 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Sümptomaatiline VTE	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Suured verejooksud	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 müügiloo saamise järgses mitte-sekkivas 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 SVT ning KATE taastekke ennetamine

Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks ägeda SVT ja KATE esialgsel ja jätkuval ravil ning nende taastekke 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 analüüsi

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 SVT ning KATE taastekke 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 ($\geq 2,0$). 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 teiseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mitfefataalse KATE komposiidina. Teisest efektiivsuse tulemusnäitajat määratleti korduva SVT, mitfefataalse 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 mitfefataalse 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 mitfefataalse 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 teise 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 mitteduur 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 mitteduur 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 mitteduur 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 mittestuur 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 efektiivsuse tulemusnäitaja poolest olid rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg annused uuringus Einstein Choice (vt tabel 9) paremad võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedused olid rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnased 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 mittestuured 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)

** $p < 0,001$ (paremus) rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,26 (0,14...0,47)

+ Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,44 (0,27...0,71), $p = 0,0009$ (nominaalne)

..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, kardioliipiniivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) olid positiivsed. Pärast 120 patsiendi kaasamist lõpetati uuring ennetähtaegselt, kuna rivaroksabaani rühmas esines rohkem trombemboolilisi 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 Rivaroxaban Koanaaga 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 ($\text{CRRR}_{\text{maxRRR}}$) 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 suus dispergeeruvad ravimkiled 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 vabanemise kohast seedetraktis. Kui rivaroksabaani graanulid vabanevad proksimaalses peensooleosas, on AUC ja C_{max} vähenenud vastavalt 29% ja 56% võrreldes tablettidega. Ekspositsioon väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb distaalses peensooleosas või tõusvas jämesooles. Seetõttu tuleb vältida rivaroksabaani manustamist maost distaalsemalt, kuna see võib põhjustada imendumise vähenemist ja sellega seotud rivaroksabaani ekspositsiooni vähenemist.

Bioekvivalentsus tõestati suus laguneva kilevormi puhul võrreldes tabletiga 10 mg annuse puhul tühja kõhuga ning 20 mg annuse puhul söömise järel.

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 muutmatusel 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 rinnavähi resistentse valgu (breast cancer resistance protein, Bcrp) substraat. Muutmatusel 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.

Eriühmad

Sugu

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

Eakad

Eakatel patsientidel ilmneseid 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 (valgenahalised, afroameeriklased, hispaanlased, jaapanlased või hiinlased) vahel ei täheldatud.

Maksakahjustus

Tsirroosi põdevatel kerge maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Childi-Pugh' klass A) ilmneseid 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 Childi-Pugh' klass B) tõusis

rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seandumata 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 Childi-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 tugevnemine 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 seandumise 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 seosed

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 ERRR_{max}RRR 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 preventsiiooni 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 toimetemehhanismiga (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

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Povidoon K30
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat
Naatriumlaaurüülsulfaat
Sukraloos
Maltodekstriin
Punane raudoksiid
Piparmündi lõhna- ja maitseaine
Trietüülsitraat
Glütserool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga suus suus disperseeruv ravimkile on pakendatud 4-kihilisse lamineeritud pakendisse (st paber/PET/alumiinium/PE-kotike).

Pakendi suurus

10 suus disperseeruvat ravimkilet
30 suus disperseeruvat ravimkilet

Kõiki pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Koanaa 15 mg suus dispergeeruvad ravimkiled

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks suus dispergeeruv ravimkile sisaldab 15 mg rivaroksabaani.

Teadaoleva toimega abiaine

Üks suus dispergeeruv ravimkile sisaldab 0,188 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati, vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv ravimkile

Helepunane riskülilikukujuline, suus lahustuv õhuke kile. Iga kile mõõtmed on ligikaudu 28 x 30 mm ja paksus 0,080 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaaga täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit, nagu südame paispuudulikkus, hüpertensioon, vanus ≥ 75 aastat, suhkurtõbi, eelnev insult või transitoorne isheemiline atakk.

Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning SVT ja KATE taastekke 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

Soovitav annus on 20 mg üks kord ööpäevas, mis on ka soovitatav maksimaalne annus.

Ravi Rivaroxaban Koanaaga 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 Koanaa kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord päevas vastavalt soovitudele. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust samal päeval kahekordistada.

SVT ravi, KATE ravi ja SVT ning KATE taastekke 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 SVT ning KATE taastekke 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 näidustatud on SVT ja KATE taastekke pikaajaline ennetamine (pärast vähemalt 6-kuulise SVT või KATE ravi lõpetamist), on soovitatavaks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel on SVT või KATE taastekke suur risk (nt komplitseeritud kaasuvate haigustega patsiendid või juhul, kui patsiendil on tekkinud pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Rivaroxaban Koanaaga üks kord ööpäevas on SVT või KATE kordunud), tuleb kaaluda Rivaroxaban Koanaa 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 koguanus
Korduva SVT ja KATE ravi ja taastekke 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 taastekke 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

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1...21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Koanaa kohe, et tagada Rivaroxaban Koanaa ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraga võtta kaks 15 mg suus dispergeeruvad ravimküünlad. Patsient peab järgmisel päeval jätkama ravimi võtmist tavapäraselt 15 mg kaks korda ööpäevas vastavalt soovitudele.

Kui annuse võtmine jääb vahele üks kord ööpäevas võetava annusega ravifaasis, peab patsient võtma Rivaroxaban Koanaa kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord ööpäevas vastavalt soovitudele. 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 Koanaaga pärast vähemalt 5-päevast esmast parenteraalset ravi antikoagulantidega (vt lõik 5.1).

Lastel ja noorukite annused arvutatakse kehakaalu põhjal.

- Kehakaal 30...50 kg:
soovitatav rivaroksabaani annus on 15 mg üks kord ööpäevas. See on maksimaalne ööpäevane annus.
- Kehakaal 50 kg või rohkem: soovitatav rivaroksabaani annus on 20 mg üks kord ööpäevas. See on maksimaalne ööpäevane annus.
- Alla 30 kg kehakaaluga patsientide kohta vt Rivaroxaban Koanaa suukaudse suspensiooni graanulite ravimi omaduste kokkuvõtet.

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) Rivaroxaban Koanaale

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

Patsientidel, kes lähevad VKA-delt üle Rivaroxaban Koanaale, suurenevad INR-väärtused ebatõenäoliselt pärast Rivaroxaban Koanaa võtmist. INR ei sobi Rivaroxaban Koanaa antikoagulantse toime mõõtmiseks ning seetõttu ei tohi seda kasutada (vt lõik 4.5).

Üleminek Rivaroxaban Koanaalt K-vitamiini antagonistidele (VKA)

Üleminekul Rivaroxaban Koanaalt VKA-le võib esineda ebapiisav antikoagulatsioon. Üleminekul mistahes alternatiivsele antikoagulandile tuleb tagada pidev piisav antikoagulatsioon. Tuleb märkida, et Rivaroxaban Koanaa võib soodustada INR-väärtuse suurenemist.

Patsientidele, kes lähevad Rivaroxaban Koanaalt üle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on $\geq 2,0$. Üleminekuperioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii Rivaroxaban Koanaa kui ka VKA-d, ei tohi INRi määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Rivaroxaban Koanaa annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Rivaroxaban Koanaa järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaalt üle VKA-le, peavad jätkama Rivaroxaban Koanaa manustamist 48 tunni jooksul pärast esimest VKA annust. Pärast 2-päevast koosmanustamist peab enne Rivaroxaban Koanaa järgmise annuse võtmist tegema INR analüüsi. Rivaroxaban Koanaa ja VKA koosmanustamist soovitatakse jätkata, kuni INR on $\geq 2,0$. Kui Rivaroxaban Koanaa võtmine on lõpetatud, saab INR-i usaldusväärselt määrata pärast 24 tunni möödumist viimase annuse võtmisest (vt eespool ja lõik 4.5).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Rivaroxaban Koanaale

Täiskasvanud patsiendid ja lapsed, kes saavad parenteraalset antikoagulant, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Rivaroxaban Koanaaga 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 Rivaroxaban Koanaalt parenteraalsetele antikoagulantidele

Rivaroxaban Koanaa manustamine tuleb lõpetada ja parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 SVT ning KATE taastekke 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, mida ei ole sellise kliinilise seisundi korral 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 m²) 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 m²) lapsed ja noorukid: Rivaroxaban Koanaa manustamine ei ole soovitatav, sest vastavad kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Rivaroxaban Koanaa on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusohk, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Childi-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).

Patsiendid, kellel teostatakse kardioversioon

Ravi Rivaroxaban Koanaaga tohib alustada või jätkata patsientidel, kes võivad vajada kardioversiooni. Transösofageaalse ehokardiograafia abil läbi viidud kardioversiooni korral tuleb piisava antikoagulatsiooni tagamiseks varem antikoagulantravi mitte saanud patsientidel alustada ravi Rivaroxaban Koanaaga 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 Koanaa vastavalt ettekirjutustele. Ravi alustamise ja kestuse määramisel tuleb arvestada kardioversioonile suunatud patsientide antikoagulantravi kehtivate juhenditega.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsiendid, kellele tehakse perkutaanne

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

Lapsed

Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa kasutada alla 18-aastastel lastel muudel näidustustel kui VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine.

Manustamisviis

Rivaroksabaan Koanaa 15 mg suus dispergeeruv ravimkile on suukaudseks kasutamiseks ja neid võib võtta koos toiduga ning veega või ilma (vt lõik 5.2). Patsiendil tuleb lasta ravimikilel suus lahustuda enne, kui see neelatakse koos süljega.

- a) Pakendi avamiseks tuleb seda hoida lühema küljega ülespoole, mis on märgitud noolega.
- b) Seejärel tuleb pakend avada, tõmmates mõlemat osa noole märgistuse juures õrnalt lahti. Mõlemat osa tuleb hoida pöidla ja nimetissõrme vahel, kasutades mõlema osa jaoks sama kätt..
- c) Pakendi mõlemad osad tuleb rebida vastassuundades, kuni need on täielikult eraldunud. Suus dispergeeruvad ravimkiled kilet tuleb nähtavale ja asub pakendi ühel poolel.
- d) suus dispergeeruvad ravimkiled tuleb kuivade sõrmedega kotikesest eemaldada ja asetada otse keelele. Patsiendi suu peab olema tühi. Suus dispergeeruv ravimkile tuleb välja võtta kohe pärast kotikese avamist.

Oluline: suus dispergeeruvat ravimkilet ei tohi käsitseda märgade kätega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge veritsus.

Kahjustused või seisundid, mille puhul suure verejooksu risk on märkimisväärne. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge veritsusriskiga pahaloormuline kasvaja; hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju-, lülisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariks; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonkonna häired.

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

Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusrisk, sh tsirroosiga patsiendid, kellel on Childi-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.

Verejooksu risk

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Koanaa võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Koanaa manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes oli pikaajalisel ravil rivaroksabaaniga VKA-ga võrreldes sagedamini limaskesta veritsusi (nt nina-, igemete-, seedetraktiveritsus; urogenitaalne, sh ebatavaline vaginaalne või suurenenud menstruaalveritsus) ja aneemiat. Seega, lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsest määramisest varjatud verejooksu kindlakstegemisel ja nähtava verejooksu kliinilise olulisuse määramisel, kui see on asjakohane.

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal on suurem veritsusrisk. 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 ravi ajal rivaroksabaaniga ei ole vajadust rutiinselt jälgida rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni, saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsides. See võib osutada vajalikuks erandjuhtudel, kui rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni 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 venoosete 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 suureneeda (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15...29 ml/min, tuleb Rivaroxaban Koanaa kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m²) lastel ja noorukitel.

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Koanaa ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste ainete (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 veritsemisohu. 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).

Verejooksu teised riskitegurid

Nagu ka teisi tromboosivastaseid ravimeid, ei soovitata rivaroksabaani kasutada suurenenud veritsusohuga patsientidel, nt:

- kaasasündinud või omandatud veritsushaiguste korral;
- ravile allumatu raske arteriaalse hüpertensiooni korral;
- ilma ägeda haavandita seedetraktihaiguse korral (nt põletikuline soolehaigus, ösofagiit, gastriit ja gastroösofageaalne reflukshaigus), mis võib põhjustada veritsustüsistusi;

- vaskulaarse retinopaatia korral;
- bronheктаasia 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 kasvaja on rivaroksabaaniga ravi ajal seostatud suurenenud veritsusriskiga.

Rivaroksabaan on vastunäidustatud kõrge veritsusriskiga pahaloomulise kasvaja patsientidel (vt lõik 4.3).

Klapiproteesidega patsiendid

Rivaroksabaani ei tohi kasutada tromboosi profülaktikaks patsientidel, kellel on hiljuti toimunud aordiklapi asendamine kateetri kaudu (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). Rivaroxaban Koanaa ohutust ja efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et Rivaroxaban Koanaa tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Koanaaga 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, kardiolipiiniivastased 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.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsiendid, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega

Kliinilised andmed on saadaval interventsionaalsest uuringust, mille peamiseks eesmärgiks oli ohutuse hindamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia 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 Koanaa ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna Rivaroxaban Koanaa 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 suurened 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.

Rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esineva võimaliku veritsusriski vähendamiseks, 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 Koanaa 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 Koanaa 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 Koanaa 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 Stevensi-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 ravi rivaroksabaaniga lõpetada.

Teave abiainetega kohta

Makrogolglütseroolhüdrosüsteraat võib põhjustada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe annuse kohta, see tähendab praktiliselt „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 keskmise 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 suurenemisega, mis võib suurendada veritsemisohtu. Seetõttu ei ole soovitatav Rivaroxaban Koanaa kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste aineteaga 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 osutada 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 osutada 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 osutada 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 lisatoimet hüübimisanalüüsides (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 märkimisväärsed 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 märkimisväärselt pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori sisaldusega.

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid suurendavad tavaliselt veritsemisohtu (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 suurendada verejooksu risk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele.

Rivaroksabaani kliinilises programmis täheldati samaaegse kasutamise korral kõigis ravirühmades arvuliselt rohkem suuri või kliiniliselt olulisi mittesuuri verejooke.

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

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

Imetamine

Rivaroxaban Koanaa ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on Rivaroxaban Koanaa 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

Rivaroxaban Koanaa mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud sünnikoopi (esinemissagedus: aeg-ajalt) ja peeringlust (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 põlveliigese proteesi paigaldamise operatsioon	6097	10 mg	39 päeva
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	3997	10 mg	39 päeva
SVT ja KATE ravi ning nende taastekke 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 virvendusarütmia 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 klopidoogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-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 teada antud 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
VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende taastekke 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 virvendusarütmia 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 KAH-iga/PAH-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

Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina

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

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\,000$ 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, sünnikoop			
Silma kahjustused				
Silma hemorraagia (k.a konjunktivi 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 sisalduse suurenemine, vere leelisfosfataasi taseme suurenemine ^A , GGT - - taseme suurenemine ^A	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse 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	Lihashemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhusündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia ^B), neerukahjustus (k.a kreatiniinisalduse suurenemine veres, urea sisalduse suurenemine veres)				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudlikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni, antikoagulandiga seotud nefropaatia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Palavik ^A , perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja astenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem ^A		
Uuringud				
	LDH taseme suurenemine ^A , lipaasi taseme suurenemine ^A , amülaasi taseme 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 põlveliigese proteesi 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 toime mehhanismi tõttu võib rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millises koostis- 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 „Veritsuse kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskestade 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 paistetuse, düspnoea ja teadmata põhjusega šokina. Mõnedel juhtudel on aneemia tagajärjel täheldatud südameisheemia sümptomeid, nagu valu rindkeres või stenokardiat. Rivaroxaban Koanaa kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus või antikoagulandiga 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 ohutusalsed 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%), bilirubiinisalduse suurenemisest (sage; 1,5%) ja konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemisest (aeg-ajalt; 0,7%). Sarnaselt täiskasvanute populatsioonile täheldati 6,6% (sage) neidudest (kellel on alanud menstruaaltsükkel) 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"). Lastel 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 aktiivsõe kasutamist.

Veritsuse kontrollimine

Kui rivaroksabaani saaval patsiendil tekib veritsustüsistus, tuleb rivaroksabaani järgmise annuse võtmine edasi lükata või ravi katkestada, nagu on sobivam. 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 koagulopaatist) 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 kontsentradi (PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentradi (APCC) või rekombinantse faktor VIIa (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 faktor VIIa 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 dialüüsiv, 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 suukaudse biosaadavusega väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välimised teed, inhibeerides nii trombiini

moodustumist kui ka trombide tekkimist. Rivaroksabaan ei inhibeeritud trombiini (aktiveeritud II faktor) ega avalda tõestatud toimet trombotsüütidele.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (prothrombin time, 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 taastekke 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 virvendusarütmia 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 analüüsides (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 analüüsides (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 virvendusarütmia patsientidel Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia 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 liitlulemusnäitaja oli samaväärne varfariiniga. Uuringuprotokollipõhisel populatsioonis 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 populatsioonis, 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 ohutuse tulemusnäitaja esinemissagedused (suured ja mitteduured kliiniliselt olulised verejooksud) olid mõlemas ravirühmas sarnased (vt tabel 5).

Tabel 4. III faasi uuringu ROCKET AF efektiivsuse tulemusnäitajad

Uuringu populatsioon	Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsi efektiivsuse tulemused mittevälvulaarse 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 ohutuse tulemusnäitajad

Uuringupopulatsioon	Patsiendid, kellel on mitte-valvulaarne kodade virvendus ^{a)}		
Ravimiannus	Rivaroksaban	Varfariin	

	20 mg üks kord ööpäevas (15 mg üks kord ööpäevas mõõdukas neerukahjustusega patsientidel) Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	titritakse siht- INR-ini 2,5 (ravi vahemik 2,0 kuni 3,0) Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	HR (95% CI) p-väärtus
Kliiniliselt olulised suuremad ja vähem olulised verejooksud	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Rasked verejooksud	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Verejooksu tagajärjel surm*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Kriitiliste organite verejooks*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Intrakraniaalne verejooks*	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
2 või enama ühiku pakitud punaliblede või täisvere* ülekandmine	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Kliiniliselt olulised mitte- rasked verejooksud	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Kõikide põhjustega suremus	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 virvendusarütmia patsienti, kes said kliinilise tavapraktika käigus ravi insuldi ja mitte-kesknärvisüsteemi (KNS) süsteemse emboolia ennetamiseks. Uuringus XANTUS oli keskmine CHADSRRR2RRR skoori väärtus 1,9 ja HAS-BLED skoori väärtus 2,0. Uuringus ROCKET AF olid vastavad keskmised näitajad 3,5 (CHADSRRR2RRR 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 virvendusarütmia 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 virvendusarütmia patsiendil (varem suukaudseid antikoagulante saanud ja mitte-saanud). Kardioversioonile suunatud patsientidel rakendati kas transösofageaalse ehk kardioograafia (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 ohutuse 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 eksploraatiivne uuring näitas rivaroksabaani ja VKA ravirühmas võrreldavaid efektiivsuse ja ohutuse tulemusi sõltumata rakendatud kardioversiooni strateegiast.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia 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 virvendusarütmia 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 klopidooreeli [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 ohutuse tulemusnäitajaks olid kliiniliselt olulised verejooksud, mis ilmnid 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) liitulemusnäitaja) ilmnis 1. rühmas 41 (5,9%), 2. rühmas 36 (5,1%) ja 3. rühmas 36 (5,2%) patsiendil. Mõlemas rivaroksabaani rühmas ilmnis mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia 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 SVT ning KATE taastekke ennetamine

Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks ägeda SVT ja KATE esialgsel ja jätkuval ravil ning nende taastekke 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 analüüsi 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 taastekke 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 ($\geq 2,0$). 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 teiseid 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 olnud 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 teise 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	
	Rivaroksabaan ^{a)}	Enoksapariin/VKA ^{b)}
Ravi annus ja kestus	3, 6 või 12 kuud N = 1731	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	
	Rivaroksabaan ^{a)}	Enoksapariin/VKA ^{b)}
Ravi annus ja kestus	3, 6 või 12 kuud N = 2419	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	
	Rivaroksabaan ^{a)}	Enoksapariin/VKA ^{b)}
Ravi annus ja kestus	3, 6 või 12 kuud N = 4150	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 teiste 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. Teise 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 efektiivsuse tulemusnäitaja poolt olid rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg annused uuringus Einstein Choice (vt tabel 10) paremad võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedused oli rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnased 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 mittersuured 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)

+ Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,44 (0,27...0,71), p = 0,0009 (nominaalne)

++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 mitmekeskeselises 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 mitmekeskeselisse 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 venoosete 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). Põhiperioodi lõpus korraldati 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 mitterooside verejooksude koondnäitaja. Sõltumatu hindamiskomitee, kellele oli ravirühmadesse jaotus pimeandatud, 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 mitterooside 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*	Võrdlusravi m 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 (surмага 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*	Võrdlusravi m 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
Uuriija sponsoreeritud avatud mitmekesuselises randomiseeritud uuringus, milles tulemusnäitajat hinnati pimendatult, võrreldi rivaroksabaani ja varfariini kasutamist kõrge tromboosiriskiga antifosfolipiidsündroomi diagnoosiga patsientidel (anamneesis tromboos), kellel kõik kolm antifosfolipiidsündroomi näitajat (luupusantikoagulant, kardioliipinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) olid positiivsed. Pärast 120 patsiendi kaasamist lõpetati uuring ennetähtaegselt, kuna rivaroksabaani rühmas esines rohkem trombemboolilisi tüsistusi. Keskmise 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 Rivaroxaban Koanaaga 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 täiskasvanutel 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 vabanemise kohast seedetraktis. Kui rivaroksabaani graanulid vabanevad proksimaalses peensooles, on AUC ja $C_{\max}$ vähenenud vastavalt 29% ja 56% võrreldes tablettidega. Ekspositsioon väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb distaalses peensooles või tõusvas jämesooles. Seetõttu tuleb vältida rivaroksabaani manustamist maost distaalsemalt, kuna see võib põhjustada imendumise vähenemist ja sellega seotud rivaroksabaani ekspositsiooni vähenemist.

Suuõõnes lahustuva kilevormi bioekvivalentsus on tõestatud võrreldes tabletiga 10 mg annuse puhul tühja kõhuga ning 20 mg annuse puhul söömise järel.

Lapsed

Lapsed said rivaroksabaani tablette või suukaudset suspensiooni söömise ajal või vahetult pärast söömist koos tavalise koguse vedelikuga, et tagada lastele usaldusväärne annustamine. Nagu täiskasvanutel, imendub rivaroksabaan lastel hästi pärast suukaudset manustamist tablettide või suukaudse suspensiooni graanulite kujul. Tableti ja suukaudse suspensiooni graanulite imendumise kiiruses ega ulatuses ei täheldatud erinevusi. Puuduvad andmed ravimi farmakokineetika kohta pärast intravenooset manustamist lastele, mistõttu rivaroksabaani absoluutne biosaadavus lastel on teadmata. Suuremate annuste (mg/kg kehakaalu kohta) puhul täheldati suhtelise biosaadavuse vähenemist, mis viitab imendumise piiratusele suuremate annuste puhul, isegi kui ravimit võetakse koos toiduga. Rivaroksabaani 15 mg suus disperseeruvad ravimkiled tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Täiskasvanutel on seondumine plasmavalkudega suur – ligikaudu 92...95% ja peamiseks seondumiskomponendiks on seerumi albumiin. Jaotusruumala on mõõdukas, Vss on ligikaudu 50 liitrit.

Lapsed

In vitro andmete põhjal ei ole olulisi erinevusi rivaroksabaani plasmavalkudega seondumises laste erinevate vanuserühmade vahel ja võrdluses täiskasvanutega. 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 hüdroolüüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt in vitro uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja rinnavähi resistentsel valgul (breast cancer resistance protein, Bcrp) 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 intravenooset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel plasmas 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 ($t_{1/2}$) 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.

Eirirühmad

Sugu

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

Eakad

Eakatel patsientidel ilmneseid 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 ilmnunud, 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 (valgenahalised, afroameeriklased, hispaanlased, jaapanlased või hiinlased) vahel.

Esmasel andmeanalüüsil ei ilmnunud 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) ilmneseid ainult väikesed muutused rivaroksabaani farmakokineetikas (rivaroksabaani

AUC keskmiselt 1,2-kordne suurenemine), mis oli peaaegu sarnane tervete kontrollrühmaga. Tsiirroosi põdevatel mõõduka maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Childi-Pugh' klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seundumata 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 tsiirroosiga patsientidele, kellel on Childi-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 tugevnemine 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 seundumise 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 m²) üle üheaastaste laste kohta puuduvad.

Patsientide farmakokineetilised andmed

Patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas ägeda SVT raviks oli kontsentratsiooni geomeetiline 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 kokkuvõtte 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 annustamise suhtes aegadel, mil kontsentratsioonid peaksid olema maksimaalsed ja minimaalsed.

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

Ajavahemikud							
Üks kord ööpäevas	N	12 <18 aastat	N	6 ... < 12 aastat			
2,5...4 tundi pärast	171	241,5 (105...484)	24	229,7 (91,5...777)			
20...24 tundi pärast	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 tundi pärast	36	145,4 (46,0...343)	38	171,8 (70,7...438)	2	n.c.	

10...16 tundi pärast	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...3 tundi pärast	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 tundi pärast	3	33,2 (18,7...99,7)	23	18,7 (10,1...36,5)	12	21,4 (10,5...65,6)	11	16,1 (1,03...33,6)

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

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

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 ERRRmaxRRR 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

Ohtus 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 toimet mehhanismiga (nt hemorraagilised tüsistused). Kliiniliselt olulistel plasmakontsentratsioonide puhul esines embrüo/loote toksilisust (implantatsioonijärgne kaotus, luustumise aeglustumine/kiirenemine, rohked heledad maksaplekid) ja tavaliste väärengute 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

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Povidoon K30
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat
Naatriumlaurylsulfaat
Sukraloos
Maltodekstriin

Punane raudoksiid
Piparmündi lõhna- ja maitseaine
Trietüülsitraat
Glütserool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga suus suus disperseeruv ravimkile on pakendatud 4-kihilisse lamineeritud pakendisse (st paber/PET/alumiinium/PE-kotike).

Pakendi suurus

10 suus disperseeruvat ravimkilet

30 suus disperseeruvat ravimkilet

Kõiki pakendi suurusi ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Koanaa 20 mg suus dispergeeruvad ravimkiled

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks suus dispergeeruv ravimkile sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks suus dispergeeruvad ravimkiled sisaldab 0,250 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati, vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv ravimkile

Helepunane ristkülikukujuline suus dispergeeruv ravimkile. Iga kile suurus on ligikaudu 20 x 28 mm ja paksus on 0,080 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaaga täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit, nagu südame paispuudulikkus, hüpertensioon, vanus ≥ 75 aastat, suhkurtõbi, eelnev ajuinfarkt või transitoorne isheemiline atakk.

Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning SVT ja KATE taastekke 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

Soovitav annus on 20 mg üks kord ööpäevas, mis on ka soovitatav maksimaalne annus.

Ravi Rivaroxaban Koanaaga 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 Koanaa kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord päevas vastavalt soovistele. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust samal päeval kahekordistada.

SVT ravi, KATE ravi ja SVT ning KATE taastekke 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 SVT ning KATE taastekke 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 näidustatud on SVT ja KATE taastekke pikaajaline ennetamine (pärast vähemalt 6-kuulise SVT või KATE ravi lõpetamist), on soovitatavaks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel on SVT või KATE taastekke suur risk (nt komplitseeritud kaasuvate haigustega patsiendid või juhul, kui patsiendil on tekkinud pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Rivaroxaban Koanaaga üks kord ööpäevas on SVT või KATE kordunud), tuleb kaaluda Rivaroxaban Koanaa 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 koguanus
Korduva SVT ja KATE ravi ja taastekke 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 taastekke 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

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1...21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Koanaa kohe, et tagada Rivaroxaban Koanaa ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraga võtta kaks 15 mg suus dispergeeruvad ravimkiled. Patsient peab järgmisel päeval jätkama ravimi võtmist tavapäraselt 15 mg kaks korda ööpäevas vastavalt soovitudele.

Kui annuse võtmine jääb vahele üks kord ööpäevas võetava annusega ravifaasis, peab patsient võtma Rivaroxaban Koanaa kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord ööpäevas vastavalt soovitudele. 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 Koanaaga 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.

Rivaroxaban Koanaa 10 mg suus dispergeeruvad ravimkiled should not be prescribed to patients with a body weight of less than 30 kg.

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) Rivaroxaban Koanaale

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

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

Üleminek Rivaroxaban Koanaalt K-vitamiini antagonistidele (VKA)

Üleminekul Rivaroxaban Koanaalt VKA-le võib esineda ebapiisav antikoagulatsioon. Üleminekul mistahes alternatiivsele antikoagulandile tuleb tagada pidev piisav antikoagulatsioon. Tuleb märkida, et Rivaroxaban Koanaa võib soodustada INR-väärtuse suurenemist.

Patsientidele, kes lähevad Rivaroxaban Koanaalt üle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on $\geq 2,0$. Üleminekuperioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii Rivaroxaban Koanaa kui ka VKA-d, ei tohi INRi määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Rivaroxaban Koanaa annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Rivaroxaban Koanaa järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaalt üle VKA-le, peavad jätkama Rivaroxaban Koanaa manustamist 48 tunni jooksul pärast esimest VKA annust. Pärast 2-päevast koosmanustamist peab enne Rivaroxaban Koanaa järgmise annuse võtmist tegema INR analüüsi. Rivaroxaban Koanaa ja VKA koosmanustamist soovitatakse jätkata, kuni INR on $\geq 2,0$. Kui Rivaroxaban Koanaa võtmine on lõpetatud, saab INR-i usaldusväärselt määrata pärast 24 tunni möödumist viimase annuse võtmisest (vt eespool ja lõik 4.5).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Rivaroxaban Koanaale

Täiskasvanud patsiendid ja lapsed, kes saavad parenteraalset antikoagulant, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Rivaroxaban Koanaaga 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 Rivaroxaban Koanaalt parenteraalsetele antikoagulantidele

Rivaroxaban Koanaa manustamine tuleb lõpetada ja parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 SVT ning KATE taastekke 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, mida ei ole sellise kliinilise seisundi korral 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 m²) 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 m²) lapsed ja noorukid: Rivaroxaban Koanaa manustamine ei ole soovitatav, sest vastavad kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Rivaroxaban Koanaa on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusohk, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Childi-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 Koanaaga tohib alustada või jätkata patsientidel, kes võivad vajada kardioversiooni. Transösofageaalse ehokardiograafia abil läbi viidud kardioversiooni korral tuleb piisava antikoagulatsiooni tagamiseks varem antikoagulantravi mitte saanud patsientidel alustada ravi Rivaroxaban Koanaaga 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 Koanaa vastavalt ettekirjutustele. Ravi alustamise ja kestuse määramisel tuleb arvestada kardioversioonile suunatud patsientide antikoagulantravi kehtivate juhistega.

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Rivaroksabaan Koanaa 20 mg suus disperseeruvad ravimkiled on mõeldud suukaudseks kasutamiseks ja neid tuleb võtta koos toiduga ning veega või ilma (vt lõik 5.2). Patsiendil tuleb lasta ravimikile suus lahustuda enne, kui see neelatakse koos süljega.

- a) Pakendi avamiseks tuleb seda hoida lühema küljega ülespoole, mis on märgitud noolega.
- b) Seejärel tuleb kotike avada, tõmmates mõlemat osa noole märgistuse juures õrnalt lahti. Mõlemat osa tuleb hoida pöidla ja nimetissõrme vahel, kasutades mõlema osa jaoks sama kätt..
- c) Pakendi mõlemad osad tuleb rebida vastassuundades, kuni need on täielikult eraldunud. Suus disperseeruvad ravimkiled kilet tuleb nähtavale ja asub pakendi ühel poolel.
- d) suus disperseeruvad ravimkiled tuleb kotikesest eemaldada kuivade sõrmedega ja asetada otse keelele. Patsiendi suu peab olema tühi. Suus lahustuv kile tuleb välja võtta kohe pärast kotikese avamist.

Oluline: suus disperseeruvad ravimkiled ei tohi käsitseda märgade kätega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge veritsus.

Kahjustused või seisundid, mille puhul suure verejooksu risk on märkimisväärne. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge veritsusriskiga pahaloolumuline kasvaja; hiljutine aju või lüüsisamba vigastus; hiljutine aju-, lüüsisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariks; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonekonna häired.

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

Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusrisk, sh tsirroosiga patsiendid, kellel on Childi-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.

Verejooksu risk

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Koanaa võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Koanaa manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes oli pikaajalisel ravil rivaroksabaaniga VKA-ga võrreldes sagedamini limaskesta veritsusi (nt nina-, igemete-, seedetraktiveritsus; urogenitaalne, sh ebatavaline vaginaalne või

suurenenud menstruaalveritsus) ja aneemiat. Seega, lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsest määramisest varjatud verejooksu kindlakstegemisel ja nähtava verejooksu kliinilise olulisuse määramisel, kui see on asjakohane.

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal on suurem veritsusrisk. 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 ravi ajal rivaroksabaaniga ei ole vajadust rutiinselt jälgida rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni, saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsides. See võib osutuda vajalikuks erandjuhtudel, kui rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni 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 suurened (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15...29 ml/min, tuleb Rivaroxaban Koanaa kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m²) lastel ja noorukitel.

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Koanaa ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli 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 veritsemisohtu. 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).

Verejooksu teised riskitegurid

Nagu ka teisi tromboosivastaseid ravimeid, ei soovitata rivaroksabaani kasutada suurenenud veritsusohuga patsientidel, nt:

- kaasasündinud või omandatud veritsushaiguste korral;
- ravile allumatu raske arteriaalse hüpertensiooni korral;
- ilma ägeda haavandita seedetraktihaiguse korral (nt põletikuline soolehaigus, ösofagiit, gastriit ja gastroösofageaalne reflukshaigus), mis võib põhjustada veritsustüsistusi;
- vaskulaarse retinopaatia korral;
- bronheктаasia 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 toimunud aordiklapi asendamine kateetri kaudu (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). Rivaroxaban Koanaa ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et Rivaroxaban Koanaa tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Koanaaga 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, kardiolipiiniivastased 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.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga patsiendid, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega

Kliinilised andmed on saadaval interventsionaalsest uuringust, mille peamiseks eesmärgiks oli ohutuse hindamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga 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 Koanaa ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kes vajavad trombolüüsi

või kopsu embolektoomiat, kuna Rivaroxaban Koanaa 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 suurened 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 tromboosiprofülaktilikaks antikoagulante saama. Puudub kliiniline kogemus 20 mg rivaroksabaani kasutamisest nendes olukordades.

Rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esineva võimaliku veritsusrisi vähendamiseks, 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 Koanaaga 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 Koanaa 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 Koanaa 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 suurened (vt lõik 5.2).

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-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 ravi rivaroksabaaniga lõpetada.

Teave abiainete kohta

Rivaroxaban Koanaa sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati, mis võib põhjustada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, 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 keskmise AUC 2,6-kordse/2,5-kordse suurenemise ja rivaroksabaani keskmise CRRRmaxRRR-i 1,7-kordse/1,6-kordse suurenemise koos farmakodünaamiliste toimete märkimisväärse suurenemisega, mis võib suurendada veritsemisohu. Seetõttu ei ole soovitatav Rivaroxaban Koanaa kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste aineteaga 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 osutada 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 osutada 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 osutada 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 hüübimisanalüüsides (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 sisaldusega.

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid suurendavad tavaliselt veritsemisohtu (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 suurened verejooksu risk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele.

Rivaroksabaani kliinilises programmis täheldati samaaegse kasutamise korral kõigis ravirühmades arvuliselt rohkem suuri või kliiniliselt olulisi mittesuuri verejooke.

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

Rivaroxaban Koanaa ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna Rivaroxaban Koanaa kasutamisega kaasneb

potentsiaalselt kahjulik toime reproduktiivsusele ja veritsusrisk ning on tõestatud, et rivaroksabaan läbib platsentaarbarjääri, on ravimi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

Imetamine

Rivaroxaban Koanaa ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on Rivaroxaban Koanaa 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

Rivaroxaban Koanaa mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud sünnikoopi (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 põlveliigese proteesi paigaldamise operatsioon	6097	10 mg	39 päeva
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	3997	10 mg	39 päeva
SVT ja KATE ravi ning nende taastekke 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 virvendusarütmiaiga 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 klopidoogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-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 teada antud 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
VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende taastekke 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 virvendusarütmiaiga 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 KAH-iga/PAH-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

Kokkuvõtte kõrvaltoimetest tabelina

Allolevas tabelis 3 on kokkuvõtte Rivaroxaban Koanaa kasutamisel esinenud kõrvaltoimete esinemissagedusest täiskasvanutel ja lastel organsüsteemi klasside (MedDRA) ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\,000$ 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, sünnikoop			
Silma kahjustused				
Silma hemorraagia (k.a konjunktivi 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 sisalduse suurenemine, vere leelisfosfataasi taseme suurenemine ^A , GGT taseme suurenemine ^A	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse 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	Lihashemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhusündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia ^B), neerukahjustus (k.a kreatiniinisalduse suurenemine veres, urea sisalduse suurenemine veres).				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudulikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni, antikoagulandiga seotud nefropaatia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Palavik ^A , perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja astenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem ^A		

Uuringud				
	LDH taseme suurenemine ^A , lipaasi taseme suurenemine ^A , amülaasi taseme 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 põlveliigese proteesi 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 toime mehhanismi tõttu võib rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millises koost 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 määra või ulatusest (vt lõik 4.9 „Veritsuse kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskestade verejooksu (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. Veritsemisohu 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, peavalu või seletamatu paistetuse, düspnoea ja teadmata põhjusega šokina. Mõnedel juhtudel on aneemia tagajärjel täheldatud südameisheemia sümptomeid, nagu valu rindkeres või stenokardiat. Rivaroxaban Koanaa kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüpoperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus või antikoagulandiga 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 ohutusalsed 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%), bilirubiinisalduse 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

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"). Lastel 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; supratherapeutiliste 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 aktiivsõe kasutamist.

Veritsuse kontrollimine

Kui rivaroksabaani saaval patsiendil tekib veritsustüsistus, tuleb rivaroksabaani järgmise annuse võtmine edasi lükata või ravi katkestada, nagu on sobivam. 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 värskest külmutatud plasma, sõltuvalt kaasnevast aneemiast või koagulopaatist) 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 faktor VIIa (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 faktor VIIa 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. Traneksaanhappe 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 dialüüsiv, 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 suukaudse biosaadavusega väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välimised teed, inhibeerides nii trombiini moodustumist kui ka trombide tekkimist. Rivaroksabaan ei inhibeeri trombiini (aktiveeritud II faktor) ega avalda tõestatud toimet trombotsüütidele.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (prothrombin time, 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 taastekke 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 virvendusarütmia 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 analüüsides (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 analüüsides (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 virvendusarütmia patsientidel Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia 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 liitluse näitaja oli samaväärne varfariiniga. Uuringuprotokollipõhisel populatsioonis 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 $p = 0,117$). Teisete lõppnäitajate väärtused, mida määrati hierarhilises järjestuses ravikavatsuslikul populatsioonis, 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 ohutuse tulemusnäitaja esinemissagedused (suured ja mitteduured kliiniliselt olulised verejooksud) olid mõlemas ravirühmas sarnased (vt tabel 5).

Tabel 4. III faasi uuringu ROCKET AF efektiivsuse tulemusnäitajad

Uuringu populatsioon	Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsi efektiivsuse tulemused mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas (15 mg üks kord ööpäevas mõõduka neerukahjustusega patsientidel)	Varfariin tiitritud INR-i väärtuseni 2,5 (ravivahemik 2,0...3,0)	HR (95% CI) p-väärtus, paremus test
	Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	
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
	253	281	0,90 (0,76...1,07)

Insult	(1,99)	(2,22)	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 ohutuse tulemusnäitajad

Uuringu populatsioon	Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiga 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 mitted suured 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
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
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
Üldsuremus	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 müügiloo 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 virvendusarütmia patsienti, kes said kliinilise tavapraktika käigus ravi insuldi ja mitte-kesknärvisüsteemi (KNS) süsteemse emboolia ennetamiseks. Uuringus XANTUS oli keskmine CHADSRRR2RRR skoori väärtus 1,9 ja HAS-BLED skoori väärtus 2,0. Uuringus ROCKET AF olid vastavad keskmised näitajad 3,5 (CHADSRRR2RRR 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.

Müügiloo saamise järgsesse mittesekkuvasse uuringusse oli kaasatud neljast riigist enam kui 162 000 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia 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, eksploraatiivne, 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 virvendusarütmia patsiendil (varem suukaudseid antikoagulante saanud ja mitte-saanud). Kardioversioonile suunatud patsientidel rakendati kas transösofageaalse ehk kardioograafia (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 ohutuse 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 eksploraatiivne uuring näitas rivaroksabaani ja VKA ravirühmas võrreldavaid efektiivsuse ja ohutuse tulemusi sõltumata rakendatud kardioversiooni strateegiast.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia 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 virvendusarütmia 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 klopidooreeli [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 ohutuse tulemusnäitajaks olid kliiniliselt olulised verejooksud, mis ilmnesisid 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) ilmnis 1. rühmas 41 (5,9%), 2. rühmas 36 (5,1%) ja 3. rühmas 36 (5,2%) patsiendil. Mõlemas rivaroksabaani rühmas ilmnis mittevaskulaarse kodade virvendusarütmia 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 SVT ning KATE taastekke ennetamine

Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks ägeda SVT ja KATE esialgsel ja jätkuval ravil ning nende taastekke 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 taastekke 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 ($\square$ 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 teiseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Esmase 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.

Esmase 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	
	Rivaroksabaan ^{a)}	Enoksapariin/VKA ^{b)}
Ravi annus ja kestus	3, 6 või 12 kuud N = 1731	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%)

- c) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
- d) 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%)

- e) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas
- f) 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 mittersuured 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 efektiivsuse tulemusnäitaja poolest olid rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg annused uuringus Einstein Choice (vt tabel 10) paremad võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedused oli rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnased 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 mitteduured 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)

** $p < 0,001$ (paremus) rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,26 (0,14...0,47)

+ Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,44 (0,27...0,71), $p = 0,0009$ (nominaalne)

++ 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.

Müügiloo 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 korraldati 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 ilmnis 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 (surмага 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, kardioliipinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) olid positiivsed. Pärast 120 patsiendi kaasamist lõpetati uuring ennetähtaegselt, kuna rivaroksabaani rühmas esines rohkem trombemboolilisi tüsistusi. Keskmine jälgimisperiood oli 569 päeva. 59 patsienti randomiseeriti saama 20 mg rivaroksabaani (15 mg patsientidele kreatiini 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 Raviamet ei kohusta esitama Rivaroxaban Koanaaga 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 (CRRRmaxRRR) 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 CRRRmaxRRR-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 vabanemiskohast seedetraktis. Kui rivaroksabaani granulaat vabaneb peensoole proksimaalses osas, on AUC ja C_{max} vähenenud 29% ja 56% võrreldes tabletiga. Ekspositsioon väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas ehk ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleks vältida rivaroksabaani manustamist maost distaalselt, kuna see võib vähendada imendumist ja sellega seotud rivaroksabaani ekspositsiooni.

Suus disperseeruva kile ravimvormi bioekvivalentsust demonstreeriti võrreldes tabletiga 10 mg annuse puhul tühja kõhuga ja 20 mg annuse puhul täis kõhuga.

Lapsed

Lastele manustati rivaroksabaani tabletti või suukaudset suspensiooni söömise ajal või vahetult pärast sööki ja koos tavapärase vedeliku portsjoniga, et tagada lastele usaldusväärne annustamine. Nagu täiskasvanutelgi, imendub rivaroksabaan lastele pärast suukaudset manustamist tableti või suukaudse suspensiooni graanulitena kergesti. Tableti ja suukaudse suspensiooni graanulite vahel ei täheldatud imendumiskiiruse ega imendumise ulatuse erinevust. Lastele intravenoosse manustamise järgselt farmakokineetilised andmed puuduvad, seega ei ole rivaroksabaani absoluutne biosaadavus lastel teada. Annuste suurenedes (mg/kg kehakaalu kohta) leiti suhtelise biosaadavuse vähenemine, mis viitab imendumispiirangutele suuremate annuste korral isegi koos toiduga manustamisel.

Rivaroxaban Koanaa 20 mg suus disperseeruvad ravimkiled tuleb võtta koos söötmisega või toiduga (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Täiskasvanutel on seondumine plasmavalkudega suur – ligikaudu 92...95% ja peamiseks seondumiskomponendiks on seerumi albumiin. Jaotusruumala on mõõdukas, Vss on ligikaudu 50 liitrit.

Lapsed

In vitro andmete põhjal ei ole olulisi erinevusi rivaroksabaani plasmavalkudega seondumises laste erinevate vanuserühmade vahel ja võrdluses täiskasvanutega. 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 hüdrolyüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt in vitro uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja rinnavähi resistentse valgu (breast cancer resistance protein, Bcrp) 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 plasmas t 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 ($t_{1/2}$) 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.

Eirirühmad

Sugu

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

Eakad

Eakatel patsientidel ilmneseid 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 ilmnunud, 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 (valgenahalised, afroameeriklased, hispaanlased, jaapanlased või hiinlased) vahel.

Esmasel andmeanalüüsil ei ilmnunud 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 Childi-Pugh' klass A) ilmneseid 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 Childi-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 Childi-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 tugevnemine 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 m²) 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 kokkuvõtte kontsentratsioonide geomeetristest 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 annustamise suhtes aegadel, mil kontsentratsioonid peaksid olema maksimaalsed ja minimaalsed.

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

Ajavahemikud								
Üks kord ööpäevas	N	12– <18 aastat	N	6 <; 12 aastat				
2,5...4 tundi pärast	171	241,5 (105...484)	24	229,7 (91,5...777)				
20...24 tundi pärast	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 tundi pärast	36	145,4 (46,0...343)	38	171,8 (70,7...438)	2	n.c.		
10...16 tundi pärast	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 ... 3 tundi pärast	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 tundi pärast	3	33,2 (18,7 ... 99,7)	23	18,7 (10,1 ... 36,5)	12	21,4 (10,5 ... 65,6)	11	16,1 (1,03 ... 33,6)

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

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

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 $ERRR_{maxRRR}$ 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 ilmnenu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Povidoon K30
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat
Naatriumlaaurüülsulfaat
Sukraloos
Maltodekstriin
Punane raudoksiid
Piparmündi lõhna- ja maitseaine
Trietüülsitraat
Glütserool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga suus disperseeruv ravimkile on pakendatud 4-kihilisse lamineeritudpakendisse (st paber/PET/alumiinium/PE-kotike).

Pakendi suurus

10 suus disperseeruvat ravimkilet

30 suus disperseeruvat ravimkilet

Kõiki pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austria.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

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 Raviameti nõudmisel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada kasu/riski suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab enne turuletoomist välja andma õppematerjalid, mis on suunatud kõigile arstidele, kes eeldatavasti Rivaroxaban Koanaa'dt määravad/kasutavad. Õppematerjalide eesmärk on suurendada teadlikkust võimalikust veritsusriskist Rivaroxaban Koanaa'ga ravi ajal ja anda juhiseid selle riski haldamiseks. Arsti õppematerjal peab sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõte
- juhiseid ravimit määravale arstile
- patsiendi hoiatuskaardid [Tekst on esitatud 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:

- Andmed võimaliku suurema veritsusriskiga patsiendirühmade kohta
- Soovitused annuse vähendamiseks riskirühmades
- Juhised rivaroksabaaniga ravilt või ravile üleminekuks
- Vajadus võtta 15 mg ja 20 mg annuseid koos toiduga

- Toimimine üleannustamise korral
- Hüübimisanalüüside kasutamine ja nende tõlgendamine

Kõiki patsiente tuleb nõustada järgmises:

- Veritsuse tunnused või sümptomid ja millal pöörduda tervishoiuteenuse osutaja poole.
- Ravijärgimise olulisus
- Vajadus võtta 15 mg ja 20 mg annuseid koos toiduga
- Vajadus kanda igas pakendis olevat patsiendi hoiatuskaarti alati kaasas
- Vajadus teavitada tervishoiutöötajaid Rivaroxaban Koanaa võtmisest enne kirurgilist operatsiooni või invasiivset protseduuri.

Müügiloa hoidja peab lisama igasse ravimipakendisse ka patsiendi hoiatuskaardi, mille tekst on esitatud III lisas.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivaroxaban Koanaa 10 mg suus dispergeeruvad ravimkiled

Rivaroksabaan

2. TOIMEINE(TE) SISALDUS

Üks suus dispergeeruv ravimkile sisaldab 10 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogolglütseroolhüdrosüstearaati. Täpsema teabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMIVORM JA PAKENDI SUURUS

Suus dispergeeruvad ravimkiled

10 suus dispergeeruvat ravimkilet

30 suus dispergeeruvat ravimkilet

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne 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

Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1994/001 – 10 x 1 ravimkile (üksikannus)
EU/1/25/1994/002 – 30 x 1 ravimkile (üksikannus)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Rivaroksaban Koanaa 10 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**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivaroxaban Koanaa 15 mg suus disperseeruvad ravimkiled

Rivaroksabaan

2. TOIMEINE(TE) SISALDUS

Üks suus disperseeruv ravimkile sisaldab 15 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogolglütseroolhüdrosüstearaati. Täpsema teabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suus disperseeruvad ravimkiled

10 suus disperseeruvat ravimkilet

30 suus disperseeruvat ravimkilet

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne 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 ERHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1994/003 – 10 x 1 ravimkilet (üksikannus)
EU/1/25/1994/004 – 30 x 1 ravimkilet (üksikannus)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Rivaroksaban Koanaa 15 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**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivaroxaban Koanaa 20 mg suus dispergeeruvad ravimkiled

Rivaroksabaan

2. TOIMEINE(TE) SISALDUS

Üks suus dispergeeruv ravimkile sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogolglütseroolhüdrosüstearaati. Täpsema teabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMIVORM JA PAKENDI SUURUS

Suus dispergeeruvad ravimkiled

10 suus dispergeeruvat ravimkilet

30 suus dispergeeruvat ravimkilet

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1994/005 – 10 x 1 ravimkilet (üksikannus)
EU/1/25/1994/006 – 30 x 1 ravimkilet (üksikannus)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Rivaroksaban Koanaa 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 KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Koanaa 10 mg suus dispergeeruvad ravimkiled

Rivaroksabaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4 PARTII NUMBER

LOT

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- BÕI RIBAPAKENDIL KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Koanaa 15 mg suus dispergeeruvad ravimkiled

Rivaroksabaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4 PARTII NUMBER

LOT

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Koanaa 20 mg suus dispergeeruvad ravimkiled

Rivaroksabaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. KÕLBIKKUSAEG

EXP

4 PARTII NUMBER

LOT

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

PATSIENDI HOIATUSKAART

[Rivaroxaban Koanaa 10 mg / 15 mg / 20 mg suus dispergeeruvad ravimkiled]

Patsiendi hoiatuskaart

Shilpa (logo)

Rivaroxaban Koanaa 10 mg (märgi kastikesse määratud annus)

Rivaroxaban Koanaa 15 mg (märgi kastikesse määratud annus)

Rivaroxaban Koanaa 20 mg (märgi kastikesse määratud annus)

- **Kandke seda kaarti alati endaga kaasas**
- **Esitage see kaart enne ravi algust igale arstile või hambaarstile**

Ma saan ravi vere hüübimisvastase ravimiga Rivaroxaban Koanaa (rivaroksabaan)

Nimi:

Aadress:

Sünniaeg:

Kehakaal

Teised ravimid/haigused:

Hädaolukorras palun teavitada:

Arsti nimi:

Arsti telefon:

Arsti kood:

Palun teavitage ka:

Nimi:

Telefon:

Seos selle inimesega:

Teave tervishoiutöötajatele:

- **INR-analüüs ei sobi Rivaroxaban Koanaa antikoagulantse toime mõõtmiseks ja seetõttu ei tohi seda selleks otstarbeks kasutada.**

Mida peaksin teadma ravimist Rivaroxaban Koanaa?

- Rivaroxaban Koanaa vedeldab verd, mis aitab vältida ohtlike trombide tekkimist.
- Rivaroxaban Koanaa tuleb võtta täpselt nii, nagu arst on määranud. Optimaalse kaitse tagamiseks trombide eest ei tohi kunagi annust vahele jätta.
- Rivaroxaban Koanaa võtmist ei tohi lõpetada ilma arstiga konsulteerimata, sest see võib suurendada trombide tekkeriski.
- Enne Rivaroxaban Koanaa võtmise alustamist teavitage oma arsti, kui te kasutate olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- Enne mis tahes kirurgilist või invasiivset protseduuri teatage oma arstile, et võtate Rivaroxaban Koanaa'd.

Millal pean oma arstiga konsulteerima?

Verevedeldaja, nagu Rivaroxaban Koanaa, võtmisel on oluline olla teadlik selle võimalikest kõrvaltoimetest. Kõige sagedasem kõrvaltoime on veritsus. Kui teate, et teil on suurem veritsusrisk, ärge alustage Rivaroxaban Koanaa võtmist ilma et oleksite sellest eelnevalt arstiga rääkinud. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil esineb järgmisi haigusnähte või veritsussümptomeid:

- valu
- turse või ebamugavustunne
- peavalu, pearinglus või nõrkus
- ebatavalised verevalumid, ninaverejooksud, igemete veritsus, haavade kauakestev veritsus
- tavapärasest vererohkemad menstruatsioonid või veritsused tupest
- veri uriinis (roosa või pruun uriin), punane või must väljaheide
- verikõha või veriokse või kohvipaksu meenutav okse

Kuidas Rivaroxaban Koanaa'd võtta?

- Optimaalse kaitse tagamiseks tuleb võtta Rivaroxaban Koanaa'd
 - 10 mg koos toiduga või ilma
 - 15 mg koos toiduga
 - 20 mg koos toiduga

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivaroxaban Koanaa 10 mg suus dispergeeruvad ravimkiled rivaroksabaan

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 Koanaa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Koanaa võtmist
3. Kuidas Rivaroxaban Koanaa'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivaroxaban Koanaa'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivaroxaban Koanaa ja milleks seda kasutatakse

Rivaroxaban Koanaa sisaldab toimeainet rivaroksabaani ja seda kasutatakse täiskasvanutel

- verehüüvete tekke vältimiseks veenides pärast puusa- või põlveliigese asendamise operatsiooni. Teie arst on teile selle ravimi määranud, sest pärast operatsiooni on teil suurenenud risk verehüüvete tekkeks.
- trombide raviks jalaveenides (süvaveenitromboos) ja kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia) ning trombide taastekkimise ennetamiseks jalgade ja/või kopsu veresoontes.

Rivaroxaban Koanaa kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tromboosivastasteks aineteks. See toimib vere hüübimisfaktori (Xa faktor) blokeerimise kaudu, vähendades verehüüvete moodustumist.

2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Koanaa võtmist

Rivaroxaban Koanaa'd 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 organisis 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 selle avatuna püsimise tagamiseks;
- kui teil on maksahaigus, millega kaasneb suurem veritsusrisk;
- kui olete rase või imetate last.

Kui teil esineb ükskõik milline loetletud seisund **Ärge võtke Rivaroxaban Koanaa ja teavitage oma arsti poole**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rivaroxaban Koanaa võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivaroxaban Koanaa

- kui teil on suurenenud veritsusrisk, mis võib esineda näiteks juhtudel:
 - mõõdukas või raske neeruhaigus, kuna teie neerufunktsioon võib mõjutada ravimi toimet teie organismis
 - kui te võtate teisi vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin), kui vahetate antikoagulantravi või kui teile manustatakse hepariini veeni- või arterikateetri kaudu, et hoida see avatuna (vt lõik „Muud ravimid ja Rivaroxaban Koanaa”)
 - veritsushäired
 - väga kõrge vererõhk, mida ei ole ravimitega võimalik kontrollida
 - mao või soolestiku haigused, mis võivad põhjustada veritsust, nt soolte- või maopõletik või söögitorupõletik, nt gastroösofagealse reflukshaiguse (haigus, mille puhul esineb maohappe tagasivool söögitorusse) või maos, sooltes, suguteedes või kuseteedes asuvate kasvajate tõttu
 - silma tagumiste veresoonte kahjustus (retinopaatia)
 - kopsuhaigus, mille puhul bronhid on laienenud ja täitunud mäda (bronhiektasid), või varasem verejooks kopsust
- kui teil on südameklapi protees
- kui te teate, et teil on antifosfolipiidisündroom (immuunsüsteemi häire, mis suurendab trombi tekkeriski), teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas ravi tuleb muuta.
- kui arst on kindlaks teinud, et teie vererõhk on ebastabiilne või plaanitakse kopsudest verehüübe eemaldamiseks muud ravi või kirurgilist protseduuri.

Kui teil esineb ükskõik milline eespool nimetatud seisunditest, pidage enne Rivaroxaban Koanaa võtmist nõu oma arstiga. Arst otsustab, kas teid tuleb selle ravimiga ravida ja teid tähelepanelikumalt jälgida.

Kui teile on vaja teha kirurgiline protseduur

- on väga oluline võtta Rivaroxaban Koanaa'd enne ja pärast protseduuri täpselt nii, nagu arst on teile öelnud;
- kui teie operatsioonil kasutatakse kateetrit või süstimist lülisambasse (nt epiduraal- või spinaalanesteesiaks või valu vähendamiseks):
 - on väga oluline võtta Rivaroxaban Koanaa täpselt nii, 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 Koanaa 10 mg suus dispergeeruvad ravimkiled ei soovitata alla 18-aastastele. Puudub piisav teave lastel ja noorukitel kasutamise kohta.

Muud ravimid ja Rivaroxaban Koanaa

- 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 tabletid (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks – kui organism toodab liigselt kortisooli);
 - teatud bakteriaalsete infektsioonide korral kasutatavaid ravimeid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin) teatud viirusevastaseid ravimeid HIV-i/AIDS-i korral (nt ritonaviir); teisi ravimeid vere hüübivuse vähendamiseks (nt enoksapariin, klopidoogreel või K-vitamiini antagonistid nagu varfariin ja atsenokumarool); põletikuvastased ja valuvaigistavad ravimid (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 Koanaa võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Koanaa toime võib tugevneda. 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 Koanaa võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Koanaa toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleb Rivaroxaban Koanaa'ga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Rivaroxaban Koanaa'd, kui olete rase või toidate last rinnaga. Kui on võimalus, et võite rasestuda, kasutage Rivaroxaban Koanaa võtmise ajal usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal rasedaks, informeerige sellest viivitamatult oma arstile, kes otsustab, kuidas teid edasi ravida.

Autojuhtimine ja masinate kasutamine

Rivaroxaban Koanaa võib põhjustada pearinglust (sagedane 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 Koanaa sisaldab makrogolglütseroolhüdrosüstearaati ja naatriumi

Makrogolglütseroolhüdrosüstearaat võib põhjustada seedehäireid ja kõhulahtisust.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes ravimkiles, see tähendab praktiliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Rivaroxaban Koanaa'd võtta

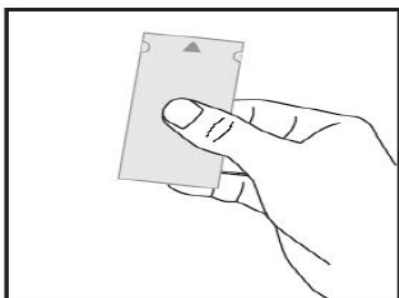
Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rivaroxaban Koanaa 10 mg suus dispergeeruvad ravimkiled on mõeldud suukaudseks kasutamiseks ja neid võib võtta koos toiduga või ilma, samuti koos veega või ilma. Laske kilel suus lahustuda, enne kui neelate selle koos süljega alla.

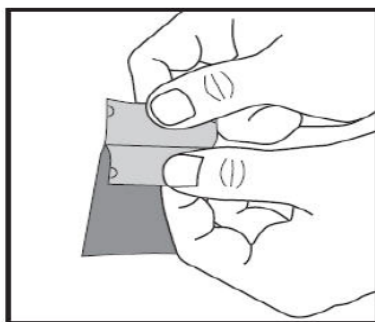
Rivaroxaban Koanaa käsitlemise juhised

Oluline: Ärge käsitage suus dispergeeruvat ravimkilet märgade kätega.

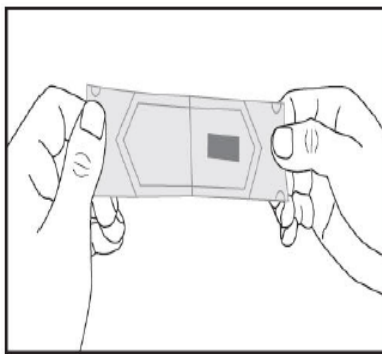
- a) Võtke pakend, leidke noolemärk ühel lühemal küljel ja hoidke pakendit selle küljega ülespoole.



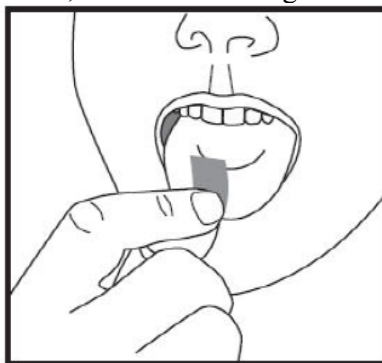
- b) Tõmmake kotikese mõlemad osad noolemärgi juures ettevaatlikult lahti. Nüüd võite hoida mõlemat osa ühe käega pöidla ja nimetissõrme vahel.



- c) Rebige pakendi mõlemad osad ettevaatlikult vastassuundades, kuni need eralduvad. Suus dispergeeruv ravimkile on nüüd nähtav ja asub pakendi ühel poolel.



- d) Võtke suus dispergeeruv ravimkile kuivade sõrmedega kotist välja ja pange see otse keele peale suhu. See lahustub kiiresti, nii et seda on kerge alla neelata.



Suus dispergeeruvad ravimkiled tuleb asetada suhu, keelele. Enne ravimkile asetamist keelele peab suu olema tühi ja sõrmed kuivad. Pärast kotikese avamist tuleb ravim manustada kohe.

Kui palju võtta

Trombide tekkimise ärahoidmiseks veenides pärast puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsiooni

Soovitav annus on üks Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 10 mg üks kord ööpäevas.

Millal Rivaroxaban Koanaa võtta

Võtke iga päev üks tablett, kuni arst soovib teil ravi lõpetada.
Püüdke tabletti võtta iga päev samal kellaajal, et teil oleks seda kergem meele 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 Koanaa rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kui olete võtnud liiga palju Rivaroxaban Koanaa tablette.
Rivaroxaban Koanaa võtmine liiga suures koguses suurendab veritsusohu.

Kui te unustate Rivaroxaban Koanaa 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 tabletti jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rivaroxaban Koanaa võtmise

Ärge lõpetage Rivaroxaban Koanaa võtmist enne oma arstiga konsulteerimata, sest Rivaroxaban Koanaa 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 Rivaroxaban Koanaa põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Rivaroxaban Koanaa põhjustada veritsust, mis võib olla eluohtlik. Tugev veritsus võib põhjustada vererõhu järsku langust (šokk). Mõnedel juhtudel ei ole veritsus nähtav.

- **Öelge oma arstile otsekohe, kui teil tekib mõni allpool loetletud kõrvaltoimetest:**

- Veritsuse tunnused**

- 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.

- **Tõsiste nahareaktsioonide nähud**

- tugev edasi leviv nahalööve, villid või limaskestade kahjustused, nt suus või silmades (Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalne nekrolüüs).
- ravimireaktsioon, mis põhjustab löövet, palavikku, siseorganite põletikku, verehäireid ja süsteemset haigust (DRESS-sündroom).

Sellised kõrvaltoimed esinevad väga harva (kuni 1 inimesel 10 000-st).

- **Raskete allergiliste reaktsioonide nähud**

- näo, huulte, suu, keele või kõri turse; neelamisraskused; nõgestõbi ja hingamisraskused; vererõhu järsk langus.

Raske allergilise reaktsiooni esinemissagedus on väga harv (anafülaktiline reaktsioon, sealhulgas anafülaktiline šokk; võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st) ja ebataoline (angioödeem ja allergiline ödeem; võib esineda kuni 1 inimesel 100-st).

Võimalike kõrvaltoimete loetelu

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere punaliblede arvu vähensus, mis võib põhjustada kahvatust, nõrkust või hingeldust
- verejooks maos või soolestikus, veritsus kuse-suguteedest (sh veri uriinis ja rohke menstruaalverejooks), ninaverejooks, igemete veritsus
- verejooks silmast (sh verejooks silmavalgete osast)
- verejooks kudedesse või kehaõõntesse (hematoom, verevalumid)
- verikõha
- verejooks nahalt või naha alt
- operatsioonijärgne verejooks; vere või vedeliku eritumine operatsioonihaavast
- jäsemete turse
- valu jäsemetes
- neerufunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- Palavik;
- kõhuvalu, seedehäired, iiveldus või oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus
- madal vererõhk (sümptomiteks võivad olla pearinglus või minestamine püsti tõusmisel)
- üldise jõu ja energia vähenemine (nõrkus, väsimus), peavalu, pearinglus
- lööve, sügelev nahk;
- vereanalüüsid võivad näidata mõnede maksaensüümide tasemete suurenemist

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- aju- või koljusisene veritsus (vt eespoolt veritsuse sümptomeid);
- veritsus liigeses, 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 1 inimesel 1000-st)

- verejooks lihasesse
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit, sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksa põletik, sh maksakahjustus)
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi)
- kohalik turse
- vere kogunemine (hematoom) kubemes, mis on südameoperatsiooni tüsistus, mille käigus sisestatakse kateeter jala arterisse (pseudoaneurüsm)

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- eosinofiilide, valgeliblede tüüpi granülotsüütide kogunemine, mis põhjustab põletikku kopsudes (eosinofiilne pneumoonia)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- tugevast verejooksust põhjustatud neerupuudulikkus;
- verejooks neerus, millega võib kaasneda veri uriinis, mistõttu neerud ei saa korralikult töötada (antikoagulandiga 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 teile 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 Koanaa säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal kotikesel pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmeprügi 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 Koanaa sisaldab

- Toimeaine on rivaroksaban
- Teised koostisosad on
- mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, povidoon K30, makrogolglütseroolhüdrosüstearaat, naatriumlaurylsulfaat, sukraloos, maltodekstriin, punane raudoksiid, piparmündi lõhna- ja maitseaine, trietüülsitraat, glütserool.

Kuidas Rivaroxaban Koanaa välja näeb ja muu teave

Rivaroksabaan Koanaa 10 mg suus dispergeeruv ravimkile on helepunane ristkülikukujuline õhuke kile.

Iga suus dispergeeruv ravimkile on pakendatud 4-kihilisse laminaatpakendisse (st aber/PET/Alu/PE-pakend).

Pakendi suurused:

10 suus dispergeeruvat ravimkilet

30 suus dispergeeruvat ravimkilet

Kõiki pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Carretera Nacional 340,

number 122, 4º 4a,

08960 Sant Just Desvern (Barcelona),

Hispaania

Tootja

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9

9065 Ebenthal, Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Infoleht on viimati uuendatud.

Täpsemat teavet selle ravimi kohta leiate Euroopa Ravimiameti veebisaidilt:
<https://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivaroxaban Koanaa 15 mg suus dispergeeruvad ravimkiled **Rivaroxaban Koanaa 20 mg suus dispergeeruvad ravimkiled** 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 Koanaa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Koanaa võtmist
3. Kuidas Rivaroxaban Koanaa'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivaroxaban Koanaa'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivaroxaban Koanaa ja milleks seda kasutatakse

Rivaroxaban Koanaa sisaldab toimeainena rivaroksabaani.

Rivaroxaban Koanaa'd kasutatakse täiskasvanutel:

- trombide ennetamiseks ajus (insult) ja teie keha teistes veresoontes, kui teil on ebakorrapärane südamerütm, mida nimetatakse mittevalvulaarseks kodade virvendusarütmiaiks;
- trombide raviks jalaveenides (süvaveenitromboos) ja kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia) ning trombide taastekkimise ennetamiseks jalgade ja/või kopsude veresoontes.

Rivaroxaban Koanaa'd 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 Koanaa 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 Koanaa võtmist

Rivaroxaban Koanaa'd 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 organil haigus või seisund, mis suurendab tõsise verejooksu 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 veritsusohk;
- kui te olete rase või imetate last.

Kui teil esineb ükskõik milline loetletud seisunditest, ärge võtke Rivaroxaban Koanaa'd ja pöörduge oma arsti poole.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rivaroxaban Koanaa võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivaroxaban Koanaa

- kui teil on suurenenud veritsusohu, 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 lõik „Muud ravimid ja Rivaroxaban Koanaa“);
 - 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 gastroösofageaalse reflukshaiguse (maohappe tagasivool söögitoru) tagajärjel või kasvaja mis paiknevad maos, soolestikus, suguelundites või kuseteedes;
 - silma võrkkesta veresoonte kahjustus (retinopaatia);
 - kopsuhaigus, mille korral bronhid on laienenud ja täidetud mädaga (bronheктаasia) või eelnevalt esinenud kopsuverejooks;
- 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 teie arst teeb kindlaks, et teie vererõhk on ebastabiilne, või kui trombi eemaldamiseks kopsust planeeritakse muud ravi või kirurgilist protseduuri.

Kui teil esineb ükskõik milline eelpool nimetatud seisunditest, pidage enne Rivaroxaban Koanaa võtmist nõu oma arstiga. Arst otsustab, kas teid tuleks selle ravimiga ravida ja kas teid tuleks tähelepanelikumalt jälgida.

Kui te peate minema operatsioonile

- on väga oluline võtta Rivaroxaban Koanaa't 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 Koanaa't enne ja pärast süstimist 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 Koanaa suus dispergeeruvat ravimkilet ei soovitata kasutada lastel kehakaaluga alla 30 kg.

Puudub piisav teave lastel ja noorukitel Rivaroxaban Koanaa kasutamise kohta täiskasvanute näidustustel.

Muud ravimid ja Rivaroxaban Koanaa

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 viirusevastaseid ravimeid HIV-i/AIDS-i korral (nt ritonaviir);

- muid ravimeid vere hüübivuse vähendamiseks (nt enoksapariin, klopidoogreel 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 Koanaa võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Koanaa toime võib suurened. 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 Koanaa võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Koanaa toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleb Rivaroxaban Koanaa'ga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Rivaroxaban Koanaa't, kui te olete rase või imetate last. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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 Koanaa sisaldab makrogoolglütseroolhüdroksüstearaati ja naatriumi

Makrogoolglütseroolhüdroksüstearaat võib põhjustada maoärritust ja kõhulahtisust.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes suus disperseerivas ravimkiles, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Rivaroxaban Koanaa'd võtta

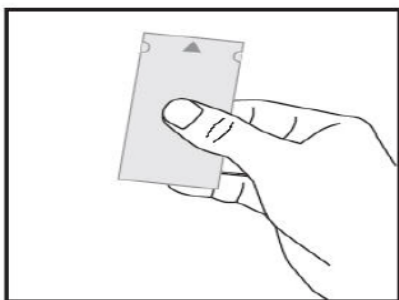
Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile öelnud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rivaroxaban Koanaa 15 mg ja 20 mg suus disperseeruvad ravimkiled on mõeldud suukaudseks kasutamiseks ja neid võib võtta koos toiduga, veega või ilma. Laske ravimkilel suus sulada, enne kui neelate selle koos süljega.

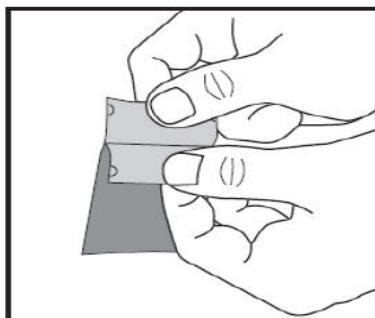
Rivaroxaban Koanaa käsitlemise juhised

Oluline: Ärge käsitlege suus disperseeruvat ravimkilet märgade kätega.

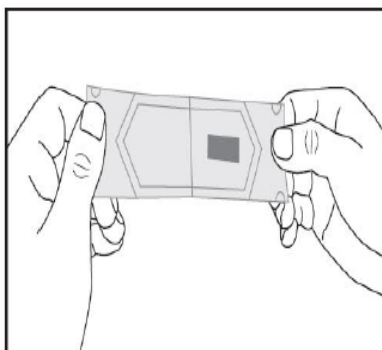
- a) Võtke pakend, leidke noolemärk ühel lühemal küljel ja hoidke pakendit selle küljega ülespoole.



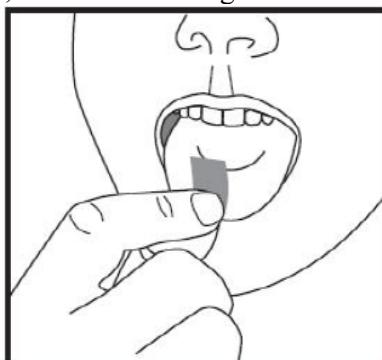
- b) Tõmmake kotikese mõlemad osad noolemärgi juures ettevaatlikult lahti. Nüüd võite hoida mõlemat osa ühe käega pöidla ja nimetissõrme vahel.



- c) Rebige pakendi mõlemad osad ettevaatlikult vastassuundades, kuni need eralduvad. Suus dispergeeruv ravimkile on nüüd nähtav ja on ühel pakendi poolel.



- d) Võtke suus dispergeeruv ravimkile kuivade sõrmedega kotist välja ja pange see otse keele peale. See lahustub kiiresti, nii et seda on kerge alla neelata.



Suus dispergeeruv ravimkile tuleb asetada suhu, keele peale. Enne suus dispergeeruva ravimkile asetamist keelele, peab suu olema tühi ja sõrmed kuivad. Pärast pakendi avamist tuleb ravim võtta kohe.

Kui palju võtta

Täiskasvanud

- Aju (insult) ja keha teiste veresoonte vereklompide ennetamiseks
Soovitav annus on üks suus dispergeeruvad ravimkiled Rivaroxaban Koanaa 20 mg üks kord ööpäevas.
Kui teil on neeruprobleeme, võib annust vähendada ühe suus dispergeeruva ravimkile Rivaroxaban Koanaa 15 mg võtmiseni üks kord ööpäevas.
- Kui vajate protseduuri südame veresoonte ummistuse raviks (nn perkutaanne koronaarinterventsioon koos stendi paigaldamisega), on piiratud hulgal tõendeid annuse vähendamisest ühe 15 mg Rivaroxaban Koanaa suus dispergeeruva ravimkileni üks kord ööpäevas (või 10 mg Rivaroxaban Koanaa suus dispergeeruva ravimkileni üks kord ööpäevas, kui teie neerud ei tööta korralikult) lisaks trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorile, nt klopidoogreel.
- Jalgade veenides ja kopsude veresoontes tekkinud vereklompide raviks ning vereklompide uuesti tekkimise ennetamiseks
Soovitav annus on üks Rivaroxaban Koanaa 15 mg suus dispergeeruv ravimkile kaks korda ööpäevas esimese 3 nädala jooksul. Ravi jätkamiseks pärast 3 nädalat on soovitatav annus üks Rivaroxaban Koanaa 20 mg suus dispergeeruv ravimkile üks kord ööpäevas.
Pärast vähemalt 6 kuu pikkust vereklompide ravi võib arst otsustada ravi jätkata kas ühe 10 mg suus dispergeeruva ravimkile või ühe 20 mg suus dispergeeruva ravimkile võtmisega üks kord ööpäevas.
Kui teil on neeruprobleeme ja võtate ühe Rivaroxaban Koanaa 20 mg suus dispergeeruva ravimkile üks kord ööpäevas, võib arst otsustada vähendada annust 3 nädala pärast ühe Rivaroxaban Koanaa 15 mg suus dispergeeruvat ravimkilet üks kord ööpäevas, kui veritsusrisk on suurem kui uue trombi tekkimise risk.

Lapsed ja noorukid

Rivaroxaban Koanaa annus sõltub kehakaalust ja selle arvutab arst.

- Soovitav annus lastele ja noorukitele, kelle **kehakaal on 30 kg kuni 50 kg**, on üks **Rivaroxaban Koanaa 15 mg suus dispergeeruv ravimkile** üks kord ööpäevas.
- Soovitav annus lastele ja noorukitele, kelle **kehakaal on 50 kg või rohkem**, on üks **Rivaroxaban Koanaa 20 mg suus dispergeeruv ravimkile** üks kord ööpäevas.

Võtke iga Rivaroxaban Koanaa annus koos joogiga (nt vee või mahlaga) söögi ajal. Võtke suus dispergeeruv ravimkile iga päev ligikaudu samal ajal. Kaaluge meeldetuletuse seadmist, et seda meelest pidada.

Vanematele või hooldajatele: jälgige last, et tagada kogu annuse võtmine.

Kuna Rivaroxaban Koanaa annus sõltub kehakaalust, on oluline käia arsti juures ettenähtud aegadel, sest annust võib olla vaja kohandada kehakaalu muutudes.

Ärge kunagi kohandage Rivaroxaban Koanaa annust ise. Vajaduse korral kohandab annust arst.

Ärge jagage suus dispergeeruvaid ravimkilesid, et manustada osa suus dispergeeruva ravimkile annusest. Kui on vaja väiksemat annust, kasutage rivaroksabaani alternatiivset ravimvormi (graanuleid suukaudse suspensiooni valmistamiseks).

Kui te sülitate annuse välja või oksendate

- vähem kui 30 minutit pärast Rivaroxaban Koanaa võtmist, võtke uus annus.
- rohkem kui 30 minutit pärast Rivaroxaban Koanaa võtmist, ärge võtke uut annust. Sellisel juhul võtke järgmine Rivaroxaban Koanaa annus tavalisel ajal.

Võtke ühendust arstiga, kui te korduvalt sülitate annuse välja või oksendate pärast Rivaroxaban Koanaa võtmist.

Millal Rivaroxaban Koanaa võtta

Võtke suus lahustuvat ravimkilet iga päev, kuni arst ütleb, et võite lõpetada. Püüdke võtta suus dispergeeruvat ravimkilet iga päev samal ajal, et seda oleks lihtsam meeles pidada. Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

Ajus (insult) ja keha teistes veresoontes trombide tekke vältimiseks:

Kui teie südamerütmi normaalseks taastamiseks on vajalik teostada kardioversiooni, võtke Rivaroxaban Koanaa arsti poolt määratud aegadel.

Kui te unustate Rivaroxaban Koanaa'd võtta

Täiskasvanud, lapsed ja noorukid:

Kui võtate üks kord ööpäevas ühe 20 mg suus dispergeeruvat ravimkiled või ühe 15 mg suus dispergeeruvat ravimkiled ja olete unustanud annuse võtta, võtke see niipea, kui see meenub. Ärge võtke unustatud annuse asendamiseks rohkem kui üks suus dispergeeruv ravimkile ühe päeva jooksul. Võtke järgmine suus lahustuv tablett järgmisel päeval ja jätkake ühe suus dispergeeruva ravimkile võtmist üks kord päevas.

Täiskasvanud:

Kui võtate kaks korda ööpäevas ühe 15 mg suus dispergeeruvat ravimkiled ja olete annuse võtmata jätnud, võtke see niipea, kui see meenub. Ärge võtke ühe päeva jooksul rohkem kui kaks 15 mg suus dispergeeruvat ravimkiled. Kui unustate annuse võtta, võite võtta kaks 15 mg suus dispergeeruvat ravimkilet korraga, et saada ühe päeva jooksul kokku kaks suus dispergeeruvat ravimkilet (30 mg). Järgmisel päeval jätkake ühe 15 mg suus dispergeeruva ravimkile võtmist kaks korda ööpäevas.

Kui võtate Rivaroxaban Koanaa rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui olete võtnud liiga palju Rivaroxaban Koanaa suus dispergeeruvat ravimkilet. Rivaroxaban Koanaa liiga suure annuse võtmine suurendab veritsusriski.

Kui te lõpetate Rivaroxaban Koanaa võtmise

Ärge lõpetage Rivaroxaban Koanaa võtmist ilma arstiga konsulteerimata, kuna Rivaroxaban Koanaa ravib ja ennetab 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 kõigi neid ei teki.

Nagu teisedki sarnased ravimid, mis vähendavad verehüüvete teket, võib Rivaroxaban Koanaa põhjustada veritsust, mis võib olla eluohtlik. Tugev veritsus võib põhjustada vererõhu järsu languse (šoki). Mõnel juhul ei pruugi veritsus olla nähtav.

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 paistetuse, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.

Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta ravi.

• Tõsiste nahareaktsioonide nähud

- tugev edasi leviv nahalööve, villid või limaskestade kahjustused, nt suus või silmades (Stevensi-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 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).

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 mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- aju- või koljusisene veritsus (vt eespoolt veritsuse sümptomeid);
- veritsus liigeses, mis põhjustab valu ja turset;
- trombotsütopeeniat (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 (teatud tüüpi granulotsüüdid (valgelibled)) kuhjumine, mis põhjustab kopsudes põletikku (eosinofiilne pneumoonia).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- verejooks neerus, millega võib kaasneda veri uriinis, mistõttu neerud ei saa korralikult töötada (antikoagulandiga 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 Koanaa'ga 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 (sapipigmenti) sisalduse suurenemist;
- trombotsütopeeniat (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 Koanaa'd ^[EK1]_[J2]^[EK3] säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal kotikesel pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmeprügi 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 Koanaa sisaldab

- Toimeaine on rivaroksaban
- Teised koostisosad on
- mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, povidoon K30, makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat, naatriumlaurüülsulfaat, sukraloos, maltodekstriin, punane raudoksiid, piparmündi lõhna- ja maitseaine, trietüülsitraat, glütserool.

Kuidas Rivaroxaban Koanaa välja näeb ja muu teave

Rivaroksabaan Koanaa 10 mg suus dispergeeruv ravimkile on helepunane ristkülikukujuline õhuke kile.

Üks suus dispergeeruv ravimkile on pakendatud 4-kihilisse laminaatpakendisse (st paber/PET/Alu/PE-pakend).

Pakendi suurused:

10 suus dispergeeruvat ravimkilet

30 suus dispergeeruvat ravimkilet

Kõiki pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Carretera Nacional 340,

number 122, 4^o 4a,

08960 Sant Just Desvern (Barcelona),

Hispaania

Tootja

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9

9065 Ebenthal, Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Infoleht on viimati uuendatud .

Täpsemat teavet selle ravimi kohta leiate Euroopa Ravimiameti veebisaidilt:

<https://www.ema.europa.eu>