

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 19,24 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Helekollane kuni kollane ümmargune kaksikkumer kaldservaga õhukese polümeerikattega tablett (läbimõõt 5,4 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „1“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Rivaroxaban Viatris, koosmanustatuna atsetüülsalitsüülhappega, on näidustatud aterotrombootiliste juhtude ennetamiseks koronaararterite haigusega või sümptomaatilise perifeersetes arterites haigusega täiskasvanud patsientidel, kellel on kõrge risk isheemiajuhtude tekkeks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 2,5 mg kaks korda ööpäevas.

- Äge koronaarsündroom (ÄKS)

Patsiendid, kes võtavad Rivaroxaban Viatris't annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, peavad ööpäevas lisaks võtma kas 75...100 mg atsetüülsalitsüülhapet (*acetylsalicylic acid*, ASA) või 75...100 mg ASA-t koos kas 75 mg klopidoogreeliga või standardse ööpäevase tiklopidiiniannusega.

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

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

- Koronaararterite haigus (KAH)/perifeersete arterite haigus (PAH)

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

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

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

- ÄKS, KAH/PAH

Manustamine samaaegselt antiagregantraviga

Ägeda tromboosijuhuga patsientidel või patsientidel, kellele tehakse vaskulaarseid protseduure ja kes vajavad kaksikantiagregantravi trombotsüütide agregatsiooni pärssimiseks, tuleb kaaluda ravi jätkamist Rivaroxaban Viatris'ega annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas olenevalt haigusjuhust või protseduuri tüübist ja tromboosivastastest raviskeemist.

Rivaroxaban Viatris'e (2,5 mg kaks korda ööpäevas) ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis kaksikantiagregantraviga on uuritud järgmistel patsientidel:

- hiljutise ÄKS-iga patsientidel kombinatsioonis ASA ning klopidooreli/tiklopidiini (vt lõik 4.1) ja
- pärast hiljutist alajäseme revaskulariseerimise protseduuri sümptomaatilise PAH-i leevendamiseks kombinatsioonis ASAga, ja kui on kohaldatav, klopidooreli lühiajalise kasutamisega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Vahelejäänud annus

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

Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) Rivaroxaban Viatris'ele

Patsientidel, kes lähevad VKA-delt üle Rivaroxaban Viatris'ele, võivad rahvusvahelise standardsuhte (*International Normalised Ratio*, INR) väärtused suureneda ebatõenäoliselt pärast Rivaroxaban Viatris'e võtmist. INR ei sobi Rivaroxaban Viatris'e antikoagulantse toime mõõtmiseks ning seetõttu ei tohiks seda kasutada (vt lõik 4.5).

Üleminek Rivaroxaban Viatris'ele K-vitamiini antagonistidele (VKA)

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

Patsientidele, kes lähevad Rivaroxaban Viatris'elt 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 Viatris't kui ka VKA-d, ei tohi INR-i määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Rivaroxaban Viatris'e annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Rivaroxaban Viatris'e järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Viatris'e võtmine on lõpetatud, võib INR-i usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Rivaroxaban Viatris'ele

Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulant, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Rivaroxaban Viatris'ega 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 Viatris'elt parenteraalsetele antikoagulantidele

Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris't kasutada ettevaatusega. Ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Eakad

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

Vanuse suurenedes veritsemisohk tõuseb (vt lõik 4.4).

Kehakaal

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

Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Rivaroxaban Viatris'e 2,5 mg tablettide ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Rivaroxaban Viatris'e 2,5 mg tablette alla 18-aastastel lastel kasutada.

Manustamisviis

Rivaroxaban Viatris on suukaudseks manustamiseks.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Tablettide purustamine

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

Purustatud Rivaroxaban Viatris'e tablette võib manustada ka maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge veritsus.

Kahjustused või seisundid, mille puhul suure verejooksu risk on märkimisväärne. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge veritsusriskiga pahaloomuline 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).

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

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

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

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

ÄKS-iga patsientidel on Rivaroxaban Viatris'e 2,5 mg kaks korda ööpäevas manustatava annuse ohutust ja efektiivsust uuritud kombinatsioonis järgmiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega: ainult ASA või ASA kombinatsioonis klopidooreeli/tiklopidiini. KAH-iga/PAH-iga patsientidel, kellel on kõrge isheemiliste tüsistuste tekkerisk, on Rivaroxaban Viatris'e 2,5 mg kaks korda ööpäevas manustatava annuse ohutust ja efektiivsust uuritud kombinatsioonis ASA-ga.

Patsientidel, kellele on sümptomaatilise PAH-i leevendamiseks tehtud hiljuti alajäseme revaskulariseerimise protseduur, on Rivaroxaban Viatris'e 2,5 mg kaks korda ööpäevas manustatava annuse efektiivsust ja ohutust uuritud kombinatsioonis antiagregandi ASA monoteeraapiaga või ASA kasutamisega samaaegselt klopidooreeli lühiajalise kasutamisega. Kaksikantiagregantravi klopidooreeliga, kui see on vajalik, peab olema lühiajaline, pikaajalist ravi kaksikagregantidega tuleb vältida (vt lõik 5.1).

Ravi kombinatsioonis teiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite nt prasugreeli või tikagreloriga ei ole uuritud ja see on mittesoovitav.

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav tavapärane antikoagulatsioonravi kliiniline jälgimine.

Verejooksu risk

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Viatris't võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Viatris'e manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes pikaajalise rivaroksabaaniga ravi kombineerimisel ühe või kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga esines sagedamini limaskestast veritsusi (nt nina, igemete, seedetrakti veritsus; 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. Seetõttu peab suurema veritsemisohuga patsientidel aterotrombootiliste sündmuste ennetamisest saadav kasu olema tasakaalus veritsemisohuga, kui Rivaroxaban Viatris't kasutatakse kombinatsioonis kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga. Lisaks tuleb neid patsiente pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8). Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

Kuigi 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 suureneda (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15...29 ml/min, tuleb Rivaroxaban Viatris't kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi ravimeid, mis suurendavad rivaroksabaani kontsentratsiooni vereplasmas, tuleb Rivaroxaban Viatris't kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Viatris't 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 lõigud 4.5 ja 5.1).

Patsiente, keda ravitakse Rivaroxaban Viatris'e ja antiagregantidega, võib MSPVA-dega ravida ainult siis, kui kasu kaalub üles veritsemisohu.

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.

Rivaroxaban Viatris't tuleb kasutada ettevaatusega ÄKS-iga ja KAH-iga/PAH-iga patsientidel:

- vanuses ≥ 75 aastat, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidoogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga. Ravi kasulikkuse ja riski suhet tuleb eraldi igal patsiendil regulaarselt hinnata;
- väiksema kehakaaluga (< 60 kg), koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidoogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga;
- KAH-iga patsientidel, kellel on raske sümptomaatiline südamepuudulikkus. Uuringute andmetel võivad sellised patsiendid ravist rivaroksabaaniga vähem kasu saada (vt lõik 5.1).

Vähkkasvajaga patsiendid

Pahaloomulise haigusega patsientidel võib olla kõrgem risk veritsuse ja tromboosi tekkeks. Sõltuvalt kasvaja paiknemisest, patsiendi antineoplastilisest ravist ja haiguse staadiumist, tuleb aktiivse vähkkasvajaga patsientidel kaaluda tromboosivastase ravi individuaalset kasulikkust võrdluses veritsusriskiga. Seedetrakti või urogenitaaltrakti kasvaja 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 Viatris'e ohutust ja efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et Rivaroxaban Viatris tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Viatris'ega 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.

Eelneva insuldi ja/või mööduva isheemilise atakiga patsiendid

ÄKS-iga patsiendid

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

KAH-iga/PAH-iga patsiendid

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

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 Rivaroxaban Viatris'ega 2,5 mg ja antiagregantide kasutamise kohta nendes olukordades. Ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovitude alusel tuleb katkestada trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite kasutamine.

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 (vt lõik 5.2). Siiski ei saa öelda täpset aega, millal on iga patsiendi puhul saavutatud piisavalt nõrk antikoagulantne toime.

Annustamissoovitused enne ja pärast invasiivseid protseduure ning kirurgilist sekkumist

Invasiivse protseduuri või kirurgilise sekkumise vajadusel tuleb Rivaroxaban Viatris'e 2,5 mg võtmine võimalusel peatada vähemalt 12 tundi enne sekkumist, arsti kliinilise hinnangu alusel. Kui patsienti ootab ees plaaniline operatsioon ja trombotsüütide agregatsiooni takistavat toimet ei soovita, tuleb trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite manustamine katkestada vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhiste. Kui protseduuri ei ole võimalik edasi lükata, tuleb suurenenud veritsemisohtu hinnata võrdluses sekkumisvajaduse pakilisusega.

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

Eakad

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

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh 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 Viatris sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annustamisühiku kohta, 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 Viatris't 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 eritumisteedest, 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 mõne teise antikoagulandiga (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 tasemetega.

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 väiksemaid 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 (*Hypericum perforatum*)) võib samuti põhjustada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seetõttu tuleb tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist vältida, v.a juhul, kui patsienti jälgitakse tähelepanelikult tromboosinähtude ja -sümptomite suhtes.

Teised samaaegsed ravid

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

Laboratoorsed näitajad

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rivaroxaban Viatris'e ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna Rivaroxaban Viatris'e 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). Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

Imetamine

Rivaroxaban Viatris'e ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on Rivaroxaban Viatris 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 Viatris 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
Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (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 ÄKS-i 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	Kas 5 mg koos 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 mittevälvulaarse 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 rivaroksabaani 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, süngoop			
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 suurenemine	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini sisalduse suurenemine, vere	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
	aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine ^A , GGT sisalduse suurenemine ^A	(koos samaaegse ALAT-i aktiivsuse 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 suletusrõhu-sündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia ^B), neerukahjustus (k.a kreatiniini sisalduse suurenemine veres, urea sisalduse suurenemine veres)				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudulikkus, mis võib põhjustada hüperperfusiooni, 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 aktiivsuse suurenemine ^A , lipaasi aktiivsuse suurenemine ^A , amülaasi aktiivsuse suurenemine ^A			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
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 aterotrombooliste 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 Rivaroxaban Viatrix'e kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millises 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 verejooksu (nt nina-, igemete, seedetrakti-, sugukuse, 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 Viatrix'e 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 keskmise plasmakontsentratsiooni edasise suurenemiseta. Saadaval on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik spetsiaalne aine alfaandeksaneet (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 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. Traneksaamhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokaproonhappe 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 trombiide 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.

Kliinilise farmakoloogia uuringus rivaroksabaani antikoagulantse toime elimineerimise kohta hinnati tervetel täiskasvanutel (n = 22) kahte tüüpi protrombiinikompleksi kontsentradi (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 hüübimisinäitajaid, kuid kliinilise näidustuse korral saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsides (vt lõik 5.2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ÄKS

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

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

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

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

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

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

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

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

b) vs platseebo; logaritmilise astaktesti p-väärtus

* statistiliselt parem

** nominaalselt oluline

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

Uuringu populatsioon	Hiljutise ägeda koronaarsündroomiga patsiendid, kellele tehti PCI ^{a)}	
Raviannus	Rivaroksabaan 2,5 mg kaks korda ööpäevas N = 3114 n (%) HR (95% CI) p-väärtus ^{b)}	Platseebo N = 3096 n (%)
Kardiovaskulaarne surm, MI või insult	153 (4,9%) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Kardiovaskulaarne surm	24 (0,8%) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Üldsuremus	31 (1,0%) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
Müokardiinfarkt	115 (3,7%) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Insult	27 (0,9%) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Stendi tromboos	47 (1,5%) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

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

b) vs platseebo; logaritmilise astaktesti p-väärtus

** nominaalselt oluline

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

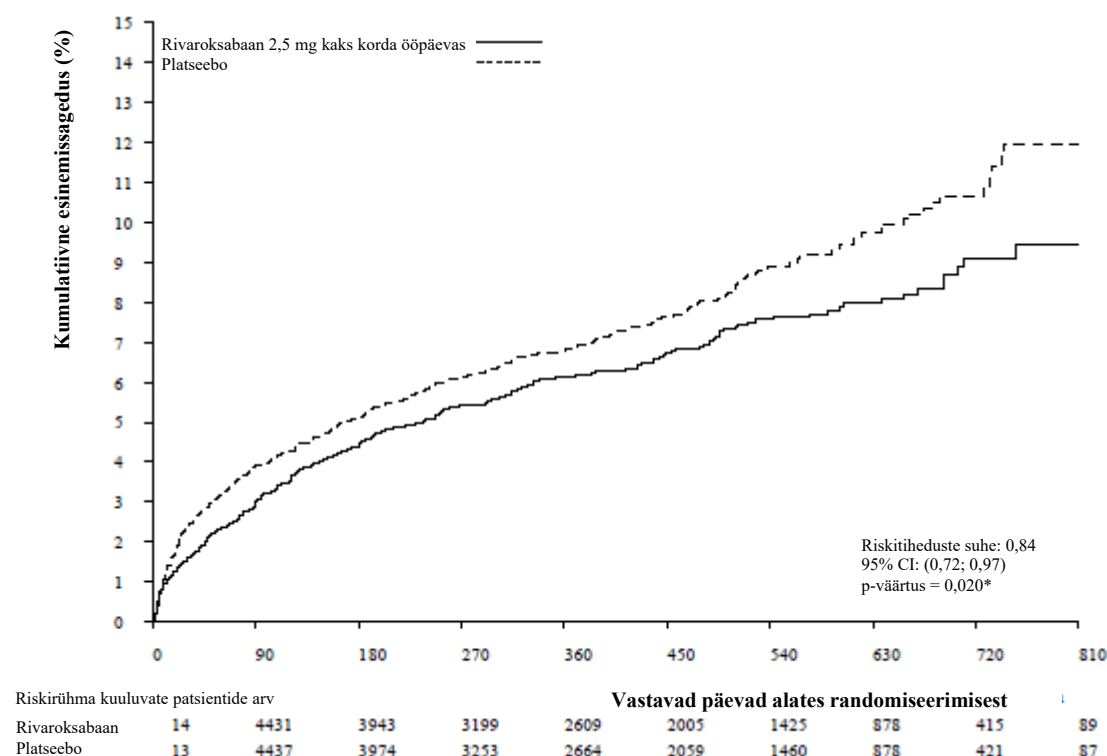
Uuringu populatsioon	Hiljutise ägeda koronaarsündroomiga patsiendid ^{a)}	
Raviannus	Rivaroksabaan 2,5 mg kaks korda ööpäevas N = 5115 n (%) HR (95% CI) p-väärtus ^{b)}	Platseebo N = 5125 n (%)
Mitte koronaararteri šuntsiirikuga seotud suur verejooks TIMI alusel	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77) p ≤ 0,001*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

a) ravi saav ohutusrühm

b) vs platseebo; logaritmilise astaktesti p-väärtus

* statistiliselt oluline

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



KAH/PAH

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

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

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

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

Väljajätukriteeriumite hulka kuulusid ravivajadus kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga või mõne muu (mitte-ASA) trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga või suukaudse antikoagulandiga. Uuringust jäeti välja ka patsiendid, kellel oli suur veritsusrisk või südamepuudulikkus väljutusfraktsiooniga $< 30\%$ või New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA) südamepuudulikkuse III või IV klass või mis tahes isheemiline mittelakunaarne ajuinfarkt eelnenud 1 kuu jooksul või anamneesis mis tahes hemorraagiline või lakunaarne ajuinfarkt.

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

Patsientidel, kes said 2,5 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kombinatsioonis 100 mg ASA-ga üks kord ööpäevas, oli esmase ohutuse tulemusnäitaja (suur verejooks ISTH modifitseeritud kriteeriumite kohaselt) esinemise määr oluliselt kõrgem võrreldes patsientidega, kes said vaid 100 mg ASA-t (vt tabel 8).

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas täheldati rivaroksabaani 2,5 mg kaks korda ööpäevas / ASA 100 mg üks kord ööpäevas kombinatsiooni kasulikkust (võrreldes ainult 100 mg ASA-ga üks kord ööpäevas). Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat oli HR 0,89 (95% CI 0,7...1,1; esinemissagedus 6,3% vs 7,0%) ja patsientidel vanuses < 75 aastat oli HR 0,70 (95% CI 0,6...0,8; esinemissagedus 3,6% vs 5,0%). ISTH modifitseeritud kriteeriumite alusel määratud suurte verejooksude osas oli riski suurenemise HR patsientidel vanuses ≥ 75 aastat 2,12 (95% CI 1,5...3,0; 5,2% vs 2,5%) ja patsientidel vanuses < 75 aastat 1,53 (95% CI 1,2...1,9; 2,6% vs 1,7%).

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

Tabel 7. III faasi uuringu COMPASS efektiivsuse tulemusnäitajad

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

a) ravikavatsuslik analüüsirühm, esmane analüüs

b) vs ASA 100 mg; logaritmilise astak testi p-väärtus

* paremus esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas statistiliselt oluline

bid: kaks korda ööpäevas; CI: usaldusvahemik; KM %: kumulatiivne tekkerisk Kaplani-Meieri järgi, arvutatud 900. päeval; KV: kardiovaskulaarne; MI: müokardiinfarkt; od: üks kord ööpäevas

Tabel 8. III faasi uuringu COMPASS ohutuse tulemusnäitajad

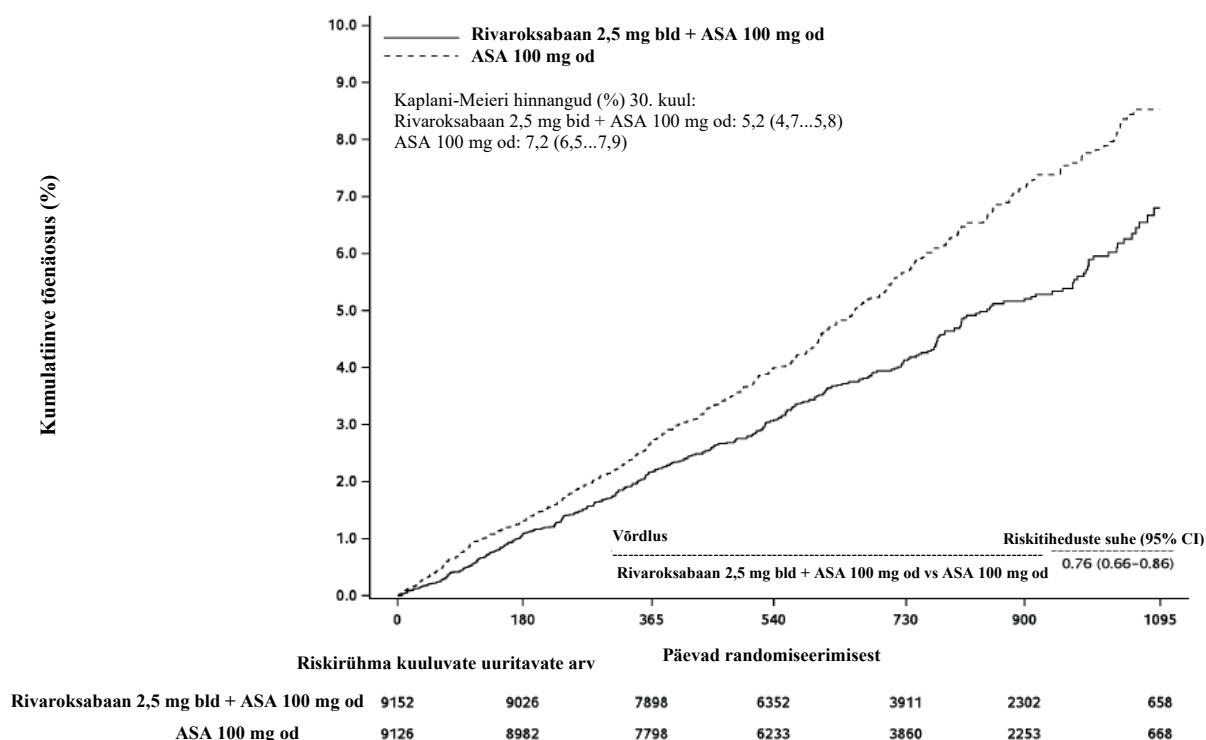
Uuringu populatsioon	KAH-iga/PAH-iga patsiendid ^{a)}		
	Rivaroksabaan 2,5 mg bid kombinatsioonis ASA-ga 100 mg od, N = 9152 n (Cum. risk %)	ASA 100 mg od N = 9126 n (Cum. risk %)	Riskitiheduste suhe (95% CI) p-väärtus ^{b)}
Suur verejooks ISTH modifitseeritud kriteeriumite kohaselt	288 (3,9%)	170 (2,5%)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

a) ravikavatsuslik rühm, esmane analüüs

b) vs ASA 100 mg; logaritmilise astaktesti p-väärtus

bid: kaks korda ööpäevas; CI: usaldusvahemik; Cum. Risk: kumulatiivne tekkerisk Kaplani-Meieri järgi, 30. kuul; ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*): Rahvusvaheline Tromboosi ja Hemostaasi Ühing; od: üks kord ööpäevas

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



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

Patsiendid, kellele oli sümptomaatilise PAH-i leevendamiseks hiljuti tehtud alajäseme revaskulariseerimise protseduur

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

Keskmine jälgimisperioodi kestus oli 24 kuud ja maksimaalne jälgimisperiood kestis 4,1 aastat. Uuringusse registreeritud patsientide keskmine vanus oli 67 aastat ja 17% patsientide populatsioonist olid > 75 -aastased. Mediaanne aeg revaskulariseerimise indeksprotseduurist kuni uuringuravi alguseni oli üldpopulatsioonis 5 päeva (6 päeva pärast kirurgilist ja 4 päeva pärast endovaskulaarset revaskulariseerimist, sh hübriidprotseduure). Kokku 53,0% patsientidest said lühiajaliselt taustravi klopidoogreeliga, mille mediaanne kestus oli 31 päeva. Uuringuplaani kohaselt võis uuringuravi

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

Tabel 9. Efektiivsuse tulemusnäitajad III faasi uuringust VOYAGER PAD

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

^{a)} Ravikavatsuslik rühm, esmane analüüs; ICAC-i hinnatud ja kinnitatud.

^{b)} Liittulemusnäitaja, mis hõlmab MI-d, isheemilist insulti, KV surma (KV surm ja surma põhjus teadmata), ALI-t ja vaskulaarse etioloogiaga olulist amputatsiooni.

^{c)} Arvesse on võetud ainult uuringus osaleja andmekogumis esimest analüüsitavat, tulemusnäitajana arvesse minevat juhtu.

^{d)} Riskitiheduste suhe (95% CI) põhineb Coxi proportsionaalsel riskide mudelil, stratifitseerimine tehti protseduuri tüübi alusel ja ainus kovariant oli klopidoogreeli kasutamine ravi ajal.

^{e)} Ühepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, stratifitseerimine tehti protseduuri tüübi alusel ja teguriks oli klopidoogreeli kasutamine ravi ajal.

^{f)} Akuutne jäseme isheemia määratleti kui perfusiooni ootmatu oluline halvenemine jäsemes, kas koos pulsi defitsiidi tekkimisega või terapeutilist interventsiooni (st trombolüüsi, trombektoomiat või kohest revaskulariseerimist) vajav, mille tagajärjel tuleb hospitaliseerida.

* Efektiivsuse tulemusnäitaja väärtuse vähenemine näitas statistilist paremust.

ALI (*acute limb ischaemia*): akuutne jäseme isheemia; bid: kaks korda ööpäevas; od: üks kord ööpäevas; CI: (*confidence interval*) usaldusvahemik; MI: müokardiinfarkt; KV: kardiovaskulaarne; ICAC (*Independent Clinical Adjudication Committee*): sõltumatu kliiniline hindamiskomitee

Tabel 10. Ohutuse tulemusnäitajad III faasi uuringust VOYAGER PAD

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

^{a)} Ohutuse analüüsi andmekogum (kõik randomiseeritud uuritavad, kes olid saanud vähemalt ühe annuse uuringuravimit), ICAC: sõltumatu kliiniline hindamiskomitee.

^{b)} n = nende uuritavate arv, kellel esines kõrvaltoime, N = ohustatud uuritavate arv, % = $100 * n/N$, n/100 patsiendiaastat = nende uuritavate, kellel esines kõrvaltoime, arvu ja riski kumulatiivse kestuse suhe

^{c)} Riskitiheduste suhe (95% CI) põhineb Coxi proportsionaalsel riskide mudelil, stratifitseerimine tehti protseduuri tüübi alusel ja ainus kovariant oli klopidoogreeli kasutamine ravi ajal.

^{d)} Kahepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, stratifitseerimine tehti protseduuri tüübi alusel ja teguriks oli klopidoogreeli kasutamine ravi ajal.

KAH südamepuudulikkusega

COMMANDER HF uuring hõlmas 5022 patsienti südamepuudulikkuse ja olulise koronaararterite haigusega, kes olid hospitaliseeritud dekompanseeritud südamepuudulikkuse (HF, *heart failure*) tõttu. Patsiendid jagati juhuslikkuse alusel ühte kahest ravigrupist, saamaks vastavalt kas 2,5 mg rivaroksabaani 2 korda ööpäevas (N = 2507) või samamoodi platseebot (N = 2515). Üldine uuringuravi mediaanne kestus oli 504 päeva. Patsientidel pidi olema sümptomaatiline HF vähemalt 3 kuud ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) $\leq 40\%$ ühe aasta jooksul uuringusse kaasamisest. Algtaseme väljutusfraktsiooni mediaan oli 34% (IQR: 28%...38%) ja 53% uuritavatest olid NYHA klassis III või IV.

Esmane efektiivsusanalüüs (st üldsuse, müokardiinfarkti või insuldi liitumuse näitaja) näitas statistiliselt mitteolulist erinevust 2,5 mg 2 korda ööpäevas rivaroksabaani saanud ja platseebogrupi vahel, HR 0,94 (95% CI 0,84...1,05), $p = 0,270$. Üldsuse esinemise osas ei olnud rivaroksabaani ja platseebot saanud vahel erinevust (juhtude arv 100 patsiendiaasta kohta 11,41 vs 11,63; HR 0,98; 95% CI 0,87...1,10; $p = 0,743$). Müokardiinfarkti juhtude arv 100 patsiendiaasta kohta (rivaroksabaan vs platseebot) oli 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; 95% CI 0,63...1,08; $p = 0,165$) ja insultide arv 100 patsiendiaasta kohta oli 1,08 vs 1,62 (HR 0,66; 95% CI 0,47...0,95; $p = 0,023$). Peamine ohutuse tulemusnäitaja (st surmaga lõppenud verejooksu või potentsiaalselt püsiva invaliidisuseni viiva kriitilises ulatuses verejooksu liitumuse näitaja) esines 18 (0,7%) patsiendil 2,5 mg kaks korda ööpäevas rivaroksabaani saavas grupis ja 23 (0,9%) patsiendil platseebogrupis (HR 0,80; 95% CI 0,43...1,49; $p = 0,484$). ISTH kriteeriumite kohaselt suurt verejooksu esines statistiliselt oluliselt rohkem rivaroksabaani grupis võrreldes platseeboga (esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta 2,04 vs 1,21; HR 1,68; 95% CI 1,18...2,39; $p = 0,003$).

COMPASS uuringus oli kerge ja mõõduka südamepuudulikkusega patsientide alamgrupis raviefekt sarnane kogu uuringu populatsiooniga (vt lõik KAH/PAH).

Kõrge riskiga antifosfolipiidsündroomiga patsiendid, kellel kõik kolm näitajat on positiivsed

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

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivaroksabaan imendub kiiresti; maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 2...4 tundi pärast tableti sissevõtmist.

Rivaroksabaan imendub suukaudselt võetuna peaaegu täielikult ja suukaudne biosaadavus on 2,5 mg ja 10 mg tabletiannuse korral suur (80...100%) ega olene tühjast või täis kõhust. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg annuse AUC-d ega C_{max} -i. Rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Rivaroksabaani farmakokineetika on kuni annuseni umbes 15 mg üks kord ööpäevas enam-vähem lineaarne. Suurematel annustel on rivaroksabaani imendumine piiratud lahustuvusega, annuse suurenedes vähenevad biosaadavus ja imendumismäär. See avaldub tühja kõhu korral rohkem kui täis kõhu korral. Rivaroksabaani farmakokineetiliste omaduste variaablus on mõõdukas, indiviididevahelise varieerumisega (CV %) vahemikus 30%...40%.

Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja C_{max} -i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole proksimaalses osas. Plasmasisaldus väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas või ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist maost kaugemale, sest see võib põhjustada rivaroksabaani imendumise ja plasmasisalduse vähenemist.

Võrdluses terve tableti manustamisega oli 20 mg rivaroksabaani biosaadavus (AUC ja C_{max}) võrreldav nii õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maosondi kaudu manustatuna, millele järgnes vedela toidu söömine. Arvestades rivaroksabaani ennustatavat

annusest sõltuvat farmakokineetilist profiili, kehtivad käesolevast uuringust saadud biosaadavuse tulemused tõenäoliselt ka rivaroksabaani väiksemate annuste kohta.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon ja eritumine

Ligikaudu 2/3 manustatud rivaroksabaani annusest laguneb metabolismi käigus ning pool sellest elimineeritakse seejärel neerude kaudu ja ülejäänud pool roojaga. 1/3 manustatud rivaroksabaani annusest eritub otse muutumatul kujul, peamiselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel neerude kaudu uriiniga.

Rivaroksabaan metaboliseerub CYP3A4, CYP2J2 ja CYP-sõltumatute mehhanismide kaudu. Morfolinoonrühma oksüdatiivne lõhustamine ja amiidsidemete hüdroolüüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*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 eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eritumist piirama imendumismäär. Rivaroksabaan eritub 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 Child-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 Child-Pugh klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seundumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eritumine neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Xa faktori aktiivsuse inhibeerimine suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 2,6 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt 2,1 korda. Mõõduka maksakahjustusega patsiendid olid rivaroksabaani suhtes tundlikumad, mille tulemusena kontsentratsiooni ja protrombiiniaja farmakodünaamiline ja farmakokineetiline kõver oli järsem. Rivaroksabaan on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Kreatiniini kliirensi mõõtmistulemused näitasid rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel tõusis rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-kordselt.

Farmakodünaamiliste toimete vastav 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).

Patsientide farmakokineetilised andmed

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid põhiliselt põhjustatud rivaroksabaani ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest. Rottidel tõusid kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel IgG ja IgA tasemed vereplasmas.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloos
naatriumlauryülsulfaat
kollane raudoksiid (E172)
magneesiumstearaat

Polümeerikate

polü(vinüülalkohol)
makrogool 3350
talk
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pudel pärast avamist: 180 päeva.

Purustatud tabletid

Rivaroksabaani purustatud tabletid on stabiilsed vees ja õunapürees kuni 2 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blisterpakendid, mis sisaldavad 10, 28, 56, 60, 100 või 196 õhukese polümeerikattega tabletti.

Üheannuselised perforeeritud blistrid 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1 või 90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas karbis.

Läbipaistmatu valge keeratava polüpropüleenkorgi ja alumiiniumist kaitsekilega valged HDPE-pudelid, mis sisaldavad 98, 100, 196 või 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tablettide purustamine

Rivaroxaban Viatrix'e tablette võib purustada ja segada 50 ml vees ning manustada nasogastraalsondi või maosondiga, kui on eelnevalt kontrollitud sondi paigutust maos. Seejärel tuleb sondi veega loputada. Kuna rivaroksabaani imendumine sõltub toimeaine vabanemise kohast, tuleb vältida

rivaroksabaani manustamist maost kaugemale, sest see võib väheneda imendumist ja seeläbi ravimi ekspositsiooni. Vahetult pärast 2,5 mg tableti manustamist ei ole enteraalne toime vajalik.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/001 blister (PVC/PVdC/Al) 10 tabletti
EU/1/21/1588/002 blister (PVC/PVdC/Al) 28 tabletti
EU/1/21/1588/003 blister (PVC/PVdC/Al) 56 tabletti
EU/1/21/1588/004 blister (PVC/PVdC/Al) 60 tabletti
EU/1/21/1588/005 blister (PVC/PVdC/Al) 100 tabletti
EU/1/21/1588/006 blister (PVC/PVdC/Al) 196 tabletti

EU/1/21/1588/007 blister (PVC/PVdC/Al) 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/008 blister (PVC/PVdC/Al) 30 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/009 blister (PVC/PVdC/Al) 56 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/010 blister (PVC/PVdC/Al) 60 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/011 blister (PVC/PVdC/Al) 90 x 1 tabletti (üksikannus)

EU/1/21/1588/012 pudel (HDPE) 98 tabletti
EU/1/21/1588/013 pudel (HDPE) 100 tabletti
EU/1/21/1588/014 pudel (HDPE) 196 tabletti
EU/1/21/1588/061 pudel (HDPE) 250 tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 19,24 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Heleroosa kuni roosa ümmargune kaksikkumer kaldservaga õhukese polümeerikattega tablett (läbimõõt 5,4 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „2“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või 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 VTE arenemise individuaalsest riskist ja see määratakse kindlaks ortopeedilise lõikuse tüübi järgi.

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

Kui annuse võtmine jääb vahele, peab patsient võtma Rivaroxaban Viatris't 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 Viatris'ega üks kord ööpäevas on SVT või KATE kordunud), tuleb kaaluda Rivaroxaban Viatris'e 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 nende taastekke ennetamine	1. kuni 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

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

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1. kuni 21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Viatris't kohe, et tagada Rivaroxaban Viatris'e ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraga võtta kaks 15 mg tabletti. Patsient peab järgmisel päeval jätkama ravimi võtmist tavapäraselt 15 mg kaks korda ööpäevas vastavalt soovitudele.

Kui annuse võtmine jääb vahele üks kord ööpäevas võetava annusega ravifaasis, peab patsient võtma Rivaroxaban Viatris't 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 Viatris'ele

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

Patsientidel, kes lähevad VKA-delt üle Rivaroxaban Viatris'ele, suurenevad rahvusvahelise standardsuhte (*International Normalised Ratio*, INR) väärtused ebatõenäoliselt pärast Rivaroxaban Viatris'e võtmist. INR ei sobi Rivaroxaban Viatris'e antikoagulantse toime mõõtmiseks ning seetõttu ei tohiks seda kasutada (vt lõik 4.5).

Üleminek Rivaroxaban Viatris'elt K-vitamiini antagonistidele (VKA)

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

Patsientidele, kes lähevad Rivaroxaban Viatris'elt üle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on $\geq 2,0$. Ülemineku perioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii Rivaroxaban Viatris't kui ka VKA-d, ei tohi INR-i määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Rivaroxaban Viatris'e annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Rivaroxaban Viatris'e järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Viatris'e võtmine on lõpetatud, võib INR-i usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Rivaroxaban Viatris'ele

Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Rivaroxaban Viatris'ega 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 Viatris'elt parenteraalsetele antikoagulantidele

Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris't 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 Viatris on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusohht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kehakaal

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Rivaroxaban Viatris'e 10 mg tablettide ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Rivaroxaban Viatris'e 10 mg tablette alla 18-aastastel lastel kasutada.

Manustamisviis

Rivaroxaban Viatris on suukaudseks manustamiseks.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Tablettide purustamine

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

Purustatud Rivaroxaban Viatri'se tablette võib manustada ka maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge 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 Child-Pugh B ja C (vt lõik 5.2).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav tavapärane antikoagulatsioonravi kliiniline jälgimine.

Verejooksu risk

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Viatri'st võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Viatri'se 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 Viatri'st VTE ennetamiseks pärast plaanilist puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamise operatsiooni, võib regulaarselt teostada patsiendi füüsilist läbivaatust, jälgida hoolikalt operatsioonihaava dreenaži 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 analüüsidega. 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 Viatris't 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 Viatris't kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Viatris't 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 ritonaviiir). 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 kasvaja 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 Viatris'e ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et Rivaroxaban Viatris tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Viatris'ega 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, kardiolipiini vastased 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 Viatrix't ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna Rivaroxaban Viatrix'e 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. 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 (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 Viatrix'e 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 Viatrix'e 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 Viatrix sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annustamisühiku kohta, 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 veritsemisohu. Seetõttu ei ole soovitatav Rivaroxaban Viatri's 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 eritumisteedest, 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 mõne teise antikoagulandiga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Rivaroksabaani (15 mg) ja 500 mg naprokseeni samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist veritsemisaja pikenemist ei täheldatud. Siiski võib olla inimesi, kellel farmakodünaamiline vastus väljendub tugevamalt.

Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud.

Klopidogreel (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg säilitusannus) ei näidanud farmakokineetilist koostoimet rivaroksabaaniga (15 mg), kuid teatud patsientide alarühmas täheldati veritsusaja märkimisväärset pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori tasemetega.

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

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

Varfariin

Patsientide üleminekul K₂-vitamiini antagonistilt varfariinilt (INR 2,0...3,0) rivaroksabaanile (20 mg) või rivaroksabaanilt (20 mg) varfariinile (INR 2,0...3,0) pikenes protrombiiniaeg/INR (Neoplastin) enam kui aditiivselt (individuaalselt võidakse täheldada INR-väärtuseid kuni 12), samas kui toimed aPTT-le, Xa faktori aktiivsuse ja endogeense trombiini potentsiaali inhibeerimisele olid aditiivsed.

Kui üleminekuperioodil tahetakse analüüsida rivaroksabaani farmakodünaamilisi toimeid, saab kasutada anti-faktori Xa aktiivsust, PiCT-i ja Heptesti, sest varfariin ei mõjuta neid analüüse.

Neljandal päeval pärast varfariini viimase annuse manustamist peegeldasid kõik analüüsid (sh PT, aPTT, Xa faktori aktiivsuse ja ETP inhibeerimine) ainult rivaroksabaani toimet.

Kui soovitakse analüüsida varfariini farmakodünaamilisi toimeid üleminekuperioodil, saab kasutada INR-i mõõtmist rivaroksabaani C_{trough} ajal (24 tundi pärast rivaroksabaani võtmist), sest rivaroksabaan mõjutab seda testi sellel ajal minimaalselt.

Farmakokineetilist koostoimet varfariini ja rivaroksabaani vahel ei täheldatud.

CYP3A4 indutseerijad

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

Teised samaaegsed ravid

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

Kliiniliselt olulisi koostoimed toiduga ei täheldatud (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed näitajad

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rivaroxaban Viatrix'e ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna Rivaroxaban Viatrix'e 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).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

Imetamine

Rivaroxaban Viatris'e ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on Rivaroxaban Viatris 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 Viatris 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 atsetüülsalitsüülhappega või koos atsetüülsalitsüülhappe ja klopidoogreeliga või koos atsetüülsalitsüülhappe ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	18 244	Kas 5 mg koos atsetüülsalitsüülhappega või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna atsetüülsalitsüülhappega	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

Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina

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

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$)

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, sünnkoop			
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			

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired				
Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini sisalduse suurenemine, vere aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine ^A , GGT aktiivsuse suurenemine ^A	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine (koos samaaegse ALAT-i aktiivsuse 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 hematuria ja menorraagia ^B), neerukahjustus (k.a kreatiniinisalduse suurenemine veres, uurea 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 asteenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem ^A		
Uuringud				

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
	LDH aktiivsuse suurenemine ^A , lipaasi aktiivsuse suurenemine ^A , amülaasi aktiivsuse 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.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Farmakoloogilise toime mehhanismi tõttu võib Rivaroxaban Viatris'e 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, düspnoena ja teadmata põhjusega šokina. Mõnedel juhtudel on aneemia tagajärjel täheldatud südameisheemia sümptomeid, nagu valu rindkeres või stenokardiat. Rivaroxaban Viatris'e kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüperperfusioonist 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 keskmise plasmakontsentratsiooni edasise suurenemiseta. Saadaval on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik spetsiaalne aine alfaandeksaneet (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 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 kontsentraadi (PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentraadi (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 aminokaproonhappe 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 kontsentradi (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 hüübimismäitajaid, 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 (sümptomaatiline SVT, mittefataalne KATE, VTE-ga seotud surm) 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	Rivarok-sabaan 10 mg üks kord ööpäevas 35 ± 4 päeva	Enoksa-pariin 40 mg üks kord ööpäevas 12 ± 2 päeva	p-väärtus	Rivarok-sabaan 10 mg üks kord ööpäevas 12 ± 2 päeva	Enoksa-pariin 40 mg üks kord ööpäevas 12 ± 2 päeva	p-väärtus
Kogu-VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
Suur VTE	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (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-sekkuvas avatud kohortuuringus (XAMOS), kus tegeliku elu tingimustes võrreldi rivaroksabaani teiste tromboosiprofülaktiliste farmakoloogiliste ravidega (standardravi). Sümptomaatilist VTE-d esines 57 (0,6%) rivaroksabaani rühma (n = 8778) patsiendil ja 88 (1,0%) standardravi rühma (n = 8635; HR 0,63; 95% CI 0,43...0,91; ohutusrühm) patsiendil. Suuri verejookse esines 35 (0,4%) rivaroksabaani rühma patsiendil ja 29 (0,3%) standardravi patsiendil (HR 1,10; 95% CI 0,67...1,80). Seega tulemused ei erinenud keskmiste 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 analüüsiti Einstein DVT ja Einstein PE uuringute eelnevalt kindlaks määratud koondandmeid. Üldine ravikestus oli kõigis uuringutes kombineeritult kuni 21 kuud.

Uuringus Einstein DVT uuriti ägedat SVT-d põdeva 3449 patsiendi SVT ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist (uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines sümptomaatiline KATE). Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3, 6 või 12 kuud.

Ägeda SVT ravi esimesel kolmel nädalal manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

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

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

Nii Einstein DVT kui ka Einstein PE uuringus koosnes võrdlus-raviskeem enoksapariini manustamisest vähemalt viie päeva vältel kombinatsioonis VKA-ga, kuni PT/INR jõudis ravivahemikku ($\geq 2,0$). 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 teiseseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mis määratleti kui korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE koondnäitaja. Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja määratleti kui korduva SVT, mittefataalse KATE ja üldsuremuse koondnäitaja.

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, mis määratleti kui korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE koondnäitaja.

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 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 tertsiaalidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,932$ koosmõju test). Kõrgeimas tertsiaalis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI: 0,35...1,35).

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

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

Uuringu populatsioon	3449 patsienti sümptomaatilise ägeda DVT-ga	
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%)

Uuringu populatsioon	3449 patsienti sümptomaatilise ägeda DVT-ga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan ^{a)} 3, 6 või 12 kuud N = 1731	Enoksapariin/VKA ^{b)} 3, 6 või 12 kuud N = 1718
Suur või kliiniliselt oluline väiksem 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 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 olnud 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 tertsilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,082$ koosmõju test). Kõrgeimas tertsil is vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI: 0,277...1,484).

Esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suured või kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani ravirühmas veidi madalam (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 väiksem 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 väiksem 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 väiksemad 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 VTE 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%)

Uuringu populatsioon	1197 patsienti jätkuva ravi ja korduva VTE ennetamisega	
Raviannus ja ravi kestus	Rivaroksabaan ^{a)} 6 või 12 kuud N = 602	Platseebo 6 või 12 kuud N = 594
Suured verejooksud	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud	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 pooltest 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 VTE kordumise jätkuv ennetamine		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas N = 1107	Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas N = 1127	Atsetüülsalitsüülhape 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 väiksemad verejooksud	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv VTE või suur verejooks (kliiniline kasu)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *versus* atsetüülsalitsüülhape 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20...0,59)

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

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

++ Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *versus* atsetüülsalitsüülhape 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%. Patsientide uuringueelsed näitajad erinesid mh 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.

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

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivaroksabaan imendub kiiresti; maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 2...4 tundi pärast tableti sissevõtmist.

Rivaroksabaan imendub suukaudselt võetuna peaaegu täielikult ja suukaudne biosaadavus on 2,5 mg ja 10 mg tabletiannuse korral suur (80...100%) ega olene tühjast või täis kõhust. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg annuse AUC-d ega C_{max} -i. Rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Rivaroksabaani farmakokineetika on kuni annuseni umbes 15 mg üks kord päevas enam-vähem lineaarne. Suurematel annustel on rivaroksabaani imendumine piiratud lahustuvusega, annuse suurenedes vähenevad biosaadavus ja imendumismäär. Tühja kõhuga on see märgatavam kui täis kõhuga. Rivaroksabaani farmakokineetiliste omaduste variaablus on mõõdukas, indiviididevahelise varieerumisega (CV %) vahemikus 30...40%, välja arvatud operatsioonipäeval ja sellele järgneval päeval, mil ekspositsiooni varieeruvus on suur (70%). Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja C_{max} -i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole proksimaalses osas. Plasmasisaldus väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas või ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist maost kaugemale, sest see võib põhjustada rivaroksabaani imendumise ja plasmasisalduse vähenemist.

Võrdluses terve tableti manustamisega oli 20 mg rivaroksabaani biosaadavus (AUC ja C_{max}) võrreldav nii õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maosondi kaudu manustatuna, millele järgnes vedela toidu söömine. Arvestades rivaroksabaani ennustatavat annusest sõltuvat farmakokineetilist profiili, kehtivad käesolevast uuringust saadud biosaadavuse tulemused tõenäoliselt ka rivaroksabaani väiksemate annuste kohta.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon ja eritumine

Ligikaudu 2/3 manustatud rivaroksabaani annusest laguneb metabolismi käigus ning pool sellest elimineeritakse seejärel neerude kaudu ja ülejäänud pool roojaga. 1/3 manustatud rivaroksabaani annusest eritub otse muutumatul kujul, peamiselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel neerude kaudu uriiniga.

Rivaroksabaan metaboliseerub CYP3A4, CYP2J2 ja CYP-sõltumatute mehhanismide kaudu. Morfolinoonrühma oksüdatiivne lõhustamine ja amiidsidemete hüdrolyüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*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 eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eritumist piirama imendumismäär. Rivaroksabaan eritub noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5...9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11...13 tundi.

Eirirühmad

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

Neerukahjustus

Kreatiniini kliirensi mõõtmistulemused näitasid rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel tõusis rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-kordselt.

Farmakodünaamiliste toimete vastav 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).

Patsientide farmakokineetilised andmed

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat VTE esmase 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 toimemehhanismiga (nt hemorraagilised tüsistused). Kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul esines embrüo/loote toksilisust (implantatsioonijärgne kaotus, luustumise aeglustumine/kiirenemine, rohked heledad maksaplekid) ja tavaliste väärarengute sagenemist ning platsenta muutusi. Rottide sünnieelses ja -järgses uuringus täheldati järglaste elujõulisuse vähenemist annustel, mis olid emasloomadele toksilised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloos
naatriumlauryülsulfaat
magneesiumstearaat

Polümeerikate

makrogool 3350
polü(vinüülalkohol)
talk
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pudel pärast avamist: 180 päeva.

Purustatud tabletid

Rivaroksabaani purustatud tabletid on stabiilsed vees ja õunapürees kuni 2 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blisterpakendid, mis sisaldavad 5, 10, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti või üheannuselised perforeeritud blistrid 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 98 × 1 või 100 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas karbis.

Läbipaistmatu valge keeratava polüpropüleenkorgi ja alumiiniumist kaitsekilega valged HDPE-pudelid, mis sisaldavad 98, 100 või 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tablettide purustamine

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/015 blister (PVC/PVdC/Al) 10 tabletti
EU/1/21/1588/016 blister (PVC/PVdC/Al) 30 tabletti
EU/1/21/1588/017 blister (PVC/PVdC/Al) 100 tabletti
EU/1/21/1588/065 blister (PVC/PVdC/Al) 5 tabletti

EU/1/21/1588/018 blister (PVC/PVdC/Al) 10 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/019 blister (PVC/PVdC/Al) 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/020 blister (PVC/PVdC/Al) 30 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/021 blister (PVC/PVdC/Al) 50 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/022 blister (PVC/PVdC/Al) 98 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/023 blister (PVC/PVdC/Al) 100 x 1 tabletti (üksikannus)

EU/1/21/1588/024 pudel (HDPE) 98 tabletti
EU/1/21/1588/025 pudel (HDPE) 100 tabletti
EU/1/21/1588/062 pudel (HDPE) 250 tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 28,86 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Roosa kuni telliskivipunane ümmargune kaksikkumer kaldservaga õhukese polümeerikattega tablett (läbimõõt 6,4 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „3“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit, nagu südame paispuudulikkus, hüpertensioon, vanus ≥ 75 aastat, suhkurtõbi, eelnev insult või mööduv 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 Viatris'ega 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 Viatris't 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 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 juhul, kui patsiendil on pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Rivaroxaban Viatris'ega üks kord ööpäevas SVT või KATE kordunud), tuleb kaaluda Rivaroxaban Viatris'e annust 20 mg üks kord ööpäevas.

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

	Ajavahemik	Annustamisskeem	Ööpäevane koguannus
Korduva SVT ja KATE ravi ja nende taastekke ennetamine	1. kuni 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

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

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1. kuni 21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Viatris't kohe, et tagada Rivaroxaban Viatris'e ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraka võtta kaks 15 mg tabletti. 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 Viatris't 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 Viatris'ega 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 rivaroksabaani sobivama ravimvormi 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 Viatris'ele

- Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine:
ravi VKA-dega tuleb lõpetada ja Rivaroxaban Viatris'ega 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 Viatris'ega ravi tuleb alustada siis, kui INR on $\leq 2,5$.

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

Üleminek Rivaroxaban Viatris'elt K-vitamiini antagonistidele (VKA)

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

Patsientidele, kes lähevad Rivaroxaban Viatris'elt üle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on $\geq 2,0$. Ülemineku perioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii Rivaroxaban Viatris't kui ka VKA-d, ei tohi INR-i määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Rivaroxaban Viatris'e annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Rivaroxaban Viatris'e järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Viatris'e võtmine on lõpetatud, võib INR-i usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Lapsed

Lapsed, kes lähevad Rivaroxaban Viatris'elt üle VKA-le, peavad jätkama Rivaroxaban Viatris'e manustamist 48 tunni jooksul pärast esimest VKA annust. Pärast 2-päevast koosmanustamist peab enne Rivaroxaban Viatris'e järgmise annuse võtmist tegema INR analüüsi. Rivaroxaban Viatris'e ja VKA koosmanustamist soovitatakse jätkata, kuni INR on $\geq 2,0$. Kui Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris'ele

Täiskasvanud patsiendid ja lapsed, kes saavad parenteraalset antikoagulant, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Rivaroxaban Viatris'ega 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 Viatris'elt parenteraalsetele antikoagulantidele

Rivaroxaban Viatris'e manustamine tuleb lõpetada ja parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris't 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 Viatris'e manustamine ei ole soovitatav, sest vastavad kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kehakaal

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

Lastel määratakse annus kehakaalu põhjal.

Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kardioversioonile suunatud patsiendid

Ravi Rivaroxaban Viatris'ega tohib alustada või jätkata patsientidel, kes võivad vajada kardioversiooni. Transösofageaalse ehk kardioograafia abil läbi viidud kardioversiooni korral tuleb piisava antikoagulatsiooni tagamiseks varem antikoagulantravi mitte saanud patsientidel alustada ravi Rivaroxaban Viatris'ega 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 Viatris't 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 antikoagulantravi ning kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega, saavad lisaks P2Y12 inhibiitorile vähendatud annuses 15 mg Rivaroxaban Viatris't üks kord ööpäevas (või mõõduka neerukahjustusega

patsiendid kreatiniini kliirensiga 30...49 ml/min 10 mg Rivaroxaban Viatris't üks kord ööpäevas) maksimaalselt 12 kuu jooksul, on piiratud hulgal (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed

Rivaroxaban Viatris'e ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks 0...18-aastastel lastel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia. Andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Rivaroxaban Viatris't kasutada alla 18-aastastel lastel muudel näidustustel kui VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine.

Manustamisviis

Täiskasvanud

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

Tablettide purustamine

Patsientide jaoks, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, võib Rivaroxaban Viatris'e tabletid vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast purustatud Rivaroxaban Viatris'e 15 mg või 20 mg õhukese polümeerikattega tablettide manustamist tuleb kohe süüa.

Purustatud Rivaroxaban Viatris'e tablette võib manustada ka maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

Lapsed ja noorukid kehakaaluga 30...50 kg

Rivaroxaban Viatris on suukaudseks manustamiseks.

Patsientidele tuleb soovitada neelata tablett alla koos vedelikuga, söömise ajal (vt lõik 5.2). Tablette tuleb võtta ligikaudu 24-tunniste vahedega.

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

Tabletti ei tohi annuse jagamiseks poolitada.

Tablettide purustamine

Patsientidel, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, tuleb kasutada teisi ravimvorme, nt suukaudse suspensiooni graanuleid. Kui patsiendile on määratud rivaroksabaani 15 mg või 20 mg annus ja suukaudne suspensioon ei ole kohe saadaval, võib 15 mg või 20 mg tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega.

Purustatud tableti võib manustada nasogastraal- või maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge 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 lüüslamba vigastus; hiljutine aju-, lüüslamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariks; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoontkonna 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 Child-Pugh B ja C (vt lõik 5.2).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav tavapärane antikoagulatsioonravi kliiniline jälgimine.

Verejooksu risk

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Viatrix't võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Viatrix'e manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes oli pikaajalisel ravil rivaroksabaaniga VKA-ga võrreldes sagedamini limaskesta veritsusi (nt nina, igemete, seedetrakti veritsus; 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 venoossete siinuste ja veenide tromboos, on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.1). Enne rivaroksabaaniga ravi alustamist ja ravi ajal tuleb hoolikalt hinnata veritsusrisiki.

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 Viatrix't kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rivaroxaban Viatrix't 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 Viatrix't kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m²) lastel ja noorukitel.

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Viatrix't 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 ritonaviiir). 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 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 Viatrix'e ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et Rivaroxaban Viatrix tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Viatrix'ega 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, kardiolipiini vastased 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 Viatrix't ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna Rivaroxaban Viatrix'e 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 poolväärtusaga, 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 Viatrix'ega 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 Viatrix'e 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 Viatrix'e 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 ilmnemise 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 Viatrix sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annustamisühiku kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Rivaroksabaani manustamine koos ketokonasooliga (400 mg üks kord päevas) või ritonaviiriga (600 mg kaks korda ööpäevas) tõi kaasa rivaroksabaani 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 Viatrix't 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 eritumisteedest, 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 mõne teise antikoagulandiga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MSPVA-d / trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Rivaroksabaani (15 mg) ja 500 mg naprokseeni samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist veritsemisaja pikendamist 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 märkimisväärsed pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori tasemetega.

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid 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 väiksemaid 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 Viatris'e ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna Rivaroxaban Viatris'e kasutamisega kaasneb potentsiaalselt kahjulik toime reproduktiivsusele ja veritsusrisk ning on tõestatud, et rivaroksabaan läbib platsentaarbarjääri, on Rivaroxaban Viatris'e kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasedumisest hoiduma.

Imetamine

Rivaroxaban Viatri'se ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on Rivaroxaban Viatri's 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 Viatri's mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise 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. kuni 21. päev: 30 mg 22. päev ja edaspidi: 20 mg Pärast vähemalt 6 kuud: 10 mg või 20 mg	21 kuud

Näidustus	Patsientide arv*	Ööpäevane koguannus	Maksimaalne ravi kestus
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 atsetüülsalitsüülhappega või koos atsetüülsalitsüülhappe ja klopidoogreeliga või koos atsetüülsalitsüülhappe ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	18 244	Kas 5 mg koos atsetüülsalitsüülhappega või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna atsetüülsalitsüülhappega	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 rivaroksabaani 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, angioödem ja allergiline ödem		Anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, sünnikoop			
Silma kahjustused				
Silma hemorraagia (k.a konjunktiivi hemorraagia)				
Südame häired				
	Tahhükardia			
Vaskulaarsed häired				
Hüpotensioon, hematoom				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
Seedetrakti häired				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus ^A , kõhulahtisus, oksendamine ^A	Suukuivus			
Maksa ja sapiteede häired				
Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini sisalduse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine (koos samaaegse		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
	suurenemine ^A , GGT sisalduse suurenemine ^A	ALAT-i aktiivsuse 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 suletusrõhu- sündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia ^B), neerukahjustus (k.a kreatiniini sisalduse suurenemine veres, urea sisalduse suurenemine veres)				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudulikkus, mis võib põhjustada hüperperfusiooni, antikoagulandiga seotud nefropaatia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Palavik ^A , perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja asteenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem ^A		
Uuringud				
	LDH aktiivsuse suurenemine ^A , lipaasi aktiivsuse suurenemine ^A , amülaasi aktiivsuse suurenemine ^A			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
Protseduuri järgne hemorraagia (k.a		Vaskulaarne pseudoaneurüsm ^C		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
postoperatiivne aneemia ja haava hemorraagia), kontusioon, haavast väljuv sekreet ^A				

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 Rivaroxaban Viatrix'e kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millisest koest või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määrast või ulatusest (vt lõik 4.9 „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 Viatrix'e 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 menstruaatsioonid) 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 läge ilma keskmise plasmakontsentratsiooni 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 aktiivsöö 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 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 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 aminokaproonhappe 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 trombiidi 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 ööpäevas 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 populatsioonil esines insulti või süsteemset embooliat 188-l rivaroksabaaniga ravi saanud patsiendil (1,71% aastas) ja 241-l varfariiniga ravi saanud patsiendil (2,16% aastas) (HR = 0,79; 95% CI 0,66...0,96; samaväärsus $p < 0,001$). Kogu randomiseeritud ravikavatsusliku populatsiooni analüüsil leiti, et esmaseid haigusjuhte esines 269-l rivaroksabaaniga ravi saanud (2,12% aastas) ja 306-l varfariiniga ravi saanud (2,42% aastas) patsiendil (HR = 0,88; 95% CI 0,74...1,03; samaväärsus $p < 0,001$; paremus $p = 0,117$). Teiseste lõppnäitajate väärtused, mida määrati hierarhilises järjestuses ravikavatsuslikul populatsioonil, on ära toodud tabelis 4. Varfariin-ravi patsientide grupis olid INR-väärtused terapeutilises vahemikus (2,0...3,0) keskmiselt 55% ajast (mediaan 58%; interkvartiilne vahemik 43...71). Rivaroksabaani toime ei erinenud võrdse suurusega kvartiilide vahel, kuhu jaotati uuringukeskused vastavalt ajahulgale, mil patsiendid olid eesmärgiks seatud INR vahemikus 2...3, ($p = 0,74$ koosmõju test). Kõrgeimas kvartiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani riskitiheduste suhe (HR) võrrelduna varfariiniga 0,74 (95% CI 0,49...1,12).

Peamise ohutuse tulemusnäitaja esinemissagedused (suured ja väiksemad 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 virvendusarütmiga 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, paremuse 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
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

Uuringu populatsioon	Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiga patsiendid^{a)}		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg od (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 kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96...1,11) 0,442
Suured verejooksud	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90...1,20) 0,576
Verejooksust põhjustatud surm*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31...0,79) 0,003
Kriitilise elundi verejooks*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53...0,91) 0,007
Intrakraniaalne hemorraagia*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47...0,93) 0,019
Hemoglobiini langus*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03...1,44) 0,019
Kahe või enama ühiku erütrotsüütide preparaadi või täisvere ülekanne*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01...1,55) 0,044
Kliiniliselt oluline väiksem 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.

od: üks kord ööpäevas

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 6785 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiga patsienti, kes said kliinilise tavapraktika käigus ravi insuldi ja mitte-kesknärvisüsteemi (KNS) süsteemse emboolia ennetamiseks. Uuringus XANTUS oli nii keskmine CHADS₂ kui ka HAS-BLED skoori väärtus 2. Uuringus ROCKET AF olid vastavad keskmised näitajad 3,5 (CHADS₂ 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.

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 antikoagulantere 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 eksploratiivne 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 klopidoogreeli [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 atsetüülsalitsüülhappega. 3. rühm sai 1, 6 või 12 kuu jooksul kohandatud annuses VKA-d koos DAPT-iga, millele järgnes kohandatud annuses VKA koos väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappega.

Esmaseks ohutuse tulemusnäitajaks olid kliiniliselt olulised verejooksud, mis ilmned 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) ilmned 1. rühmas 41 (5,9%), 2. rühmas 36 (5,1%) ja 3. rühmas 36 (5,2%) patsiendil. Mõlemas rivaroksabaani rühmas ilmned 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 analüüsiti Einstein DVT ja Einstein PE uuringute eelnevalt kindlaks määratud koondandmeid. Üldine ravikestus oli kõigis uuringutes kombineeritult kuni 21 kuud.

Uuringus Einstein DVT uuriti ägedat SVT-d põdeva 3449 patsiendi SVT ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist (uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines sümptomaatiline KATE). Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3, 6 või 12 kuud.

Ägeda SVT ravi esimesel kolmel nädalal manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

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

Ägeda KATE esialgses 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 VTE 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, mis määratleti kui korduv SVT või fataalse või mitfefataalse KATE koondnäitaja. Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja määratleti kui korduv SVT, mitfefataalse KATE ja üldsuremuse koondnäitaja.

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. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mis määratleti kui korduv SVT või fataalse või mitfefataalse KATE koondnäitaja.

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 tertsiiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,932$ koosmõju test). Kõrgeimas tertsiiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI: 0,35...1,35).

Esinemissagedused esmase ohutuse tulemusnäitaja (suured või kliiniliselt olulised väiksemad 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 SVT-ga	
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 väiksem 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 tertsiiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,082$ koosmõju test). Kõrgeimas tertsiiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI: 0,277...1,484).

Esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suured või kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani ravirühmas veidi madalam (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%)

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 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 väiksem verejooks	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Suured verejooksud	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

* $p < 0,0026$ (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 1,123 (0,749...1,684)

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

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

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

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

* $p < 0,0001$ (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 1,75 suhtes); HR: 0,886 (0,661...1,186)

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

Uuringus Einstein Extension (vt tabel 9) oli rivaroksabaan platseebost parem nii esmaste kui ka teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate osas. Esmase ohutuse tulemusnäitaja osas (suured verejooksud) oli juhtude esinemissagedus platseeboga võrreldes arvuliselt mitteoluliselt suurem patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas. Teisese ohutuse tulemusnäitaja osas (suured või kliiniliselt olulised väiksemad 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 VTE 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 väiksem 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 pooldest olid rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg annused uuringus Einstein Choice (vt tabel 10) paremad võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnane atsetüülsalitsüülhappe 100 mg annusega.

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

Uuringu populatsioon	3396 patsiendil VTE kordumise jätkuv ennetamine		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas N = 1107	Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas N = 1127	Atsetüülsalitsüülhape 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 embolia	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Suured verejooksud	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)

Sümptomaatiline korduv VTE või suur verejooks (kliiniline kasu)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)
---	---------------	----------------	--------------

* $p < 0,001$ (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *versus* atsetüülsalitsüülhappe 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20...0,59).

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

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

++ Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *versus* atsetüülsalitsüülhappe 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%. Patsientide uuringueelsed näitajad erinesid mh 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.

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). 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).

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE. Esmase ohutuse tulemusnäitaja oli suurte verejooksude ja kliiniliselt oluliste väiksemate 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 mitteruutest 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 väiksem 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
Uuri ja 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. 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 rivaroksabaaniga 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 seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja C_{max} -i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole

proksimaalses osas. Plasmasisaldus väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas või ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist maost kaugemale, sest see võib põhjustada rivaroksabaani imendumise ja plasmasisalduse vähenemist.

Võrdluses terve tableti manustamisega oli 20 mg rivaroksabaani biosaadavus (AUC ja C_{max}) võrreldav nii õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maosondi kaudu manustatuna, millele järgnes vedela toidu söömine. Arvestades rivaroksabaani ennustatavat annusest sõltuvat farmakokineetilist profiili, kehtivad käesolevast uuringust saadud biosaadavuse tulemused tõenäoliselt ka rivaroksabaani väiksemate annuste kohta.

Lapsed

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

Jaotumine

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

Lapsed

Puuduvad spetsiifiliselt andmed rivaroksabaani plasmavalkudega seondumise kohta lastel. Samuti puuduvad laste kohta rivaroksabaani intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed. Rivaroksabaani suukaudse manustamise järgse farmakokineetilise modelleerimise põhjal prognoositud V_{ss} laste populatsioonis (vanusevahemikus 0...< 18 aastat) oleneb kehakaalust ja seda saab kirjeldada allomeetrilise funktsiooniga; isikul kehakaaluga 82,8 kg on keskmine V_{ss} 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 resistentsusvalgu (*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 eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eritumist piirama imendumismäär. Rivaroksabaan eritub noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5...9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11...13 tundi.

Lapsed

Metabolismi puudutavad spetsiifilised andmed laste kohta puuduvad. Samuti puuduvad laste kohta rivaroksabaani intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed. Rivaroksabaani suukaudse manustamise järgse farmakokineetilise modelleerimise põhjal prognoositud kliirens laste populatsioonis (vanusevahemikus $0... < 18$ aastat) oleneb kehakaalust ja seda saab kirjeldada allomeetrilise funktsiooniga; isikul kehakaaluga 82,8 kg on keskmine kliirens 8 l/h. Populatsiooni farmakokineetika modelleerimisel saadud jaotumise poolväärtusaja ($t_{1/2}$) 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 ilmnenud poiss- ja tütarlastel olulisi erinevusi rivaroksabaani ekspositsiooni osas.

Eakad

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

Erinevad kehakaalu kategooriad

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

Erinevused etniliste gruppide vahel

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

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

Maksakahjustus

Tsirroosi põdevatel kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass A) ilmnemise ainult väikesed muutused rivaroksabaani farmakokineetikas (rivaroksabaani AUC keskmiselt 1,2-kordne suurenemine), mis oli peaaegu sarnane tervete kontrollrühmaga. Tsirroosi põdevatel mõõduka maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seondumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eritumine neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Xa faktori aktiivsuse inhibeerimine suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 2,6 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt 2,1 korda. Mõõduka maksakahjustusega patsiendid olid rivaroksabaani suhtes tundlikumad, mille tulemusena kontsentratsiooni ja protrombiiniaja farmakodünaamiline ja farmakokineetiline kõver oli järsem. Rivaroksabaan on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 4.3). Kliinilised andmed maksakahjustusega laste kohta puuduvad.

Neerukahjustus

Täiskasvanutel näitasid kreatiniini kliirensi mõõtmistulemused rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel tõusis rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-kordselt. Farmakodünaamiliste toimete vastav 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 annustamiste suhtes aegadel, mil kontsentratsioonid peaksid olema maksimaalsed ja minimaalsed.

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

Ajavahemikud								
Üks kord ööpäevas	N	12...< 18 aastat	N	6...< 12 aastat				
2,5...4 h pärast manustamist	171	241,5 (105...484)	24	229,7 (91,5...777)				
20...24 h pärast manustamist	151	20,6 (5,69...66,5)	24	15,9 (3,42...45,5)				
Kaks korda ööpäevas	N	6...< 12 aastat	N	2...< 6 aastat	N	0,5...< 2 aastat		
2,5...4 h pärast manustamist	36	145,4 (46,0...343)	38	171,8 (70,7...438)	2	n.c.		
10...16 h pärast manustamist	33	26,0 (7,99...94,9)	37	22,2 (0,25...127)	3	10,7 (n.c.–n.c.)		
Kolm korda ööpäevas	N	2...< 6 aastat	N	Sünnist...< 2 aastat	N	0,5...< 2 aastat	N	Sünnist...< 0,5 aastat
0,5...3 h pärast manustamist	5	164,7 (108...283)	25	111,2 (22,9...320)	13	114,3 (22,9...346)	12	108,0 (19,2...320)
7...8 h pärast manustamist	5	33,2 (18,7...99,7)	23	18,7 (10,1...36,5)	12	21,4 (10,5...65,6)	11	16,1 (1,03...33,6)

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

Statistika arvutustes asendati LLOQ (madalaim määramispiir, ing *lower limit of quantification*) alla jäävad väärtused ½ LLOQ väärtusega (LLOQ = 0,5 µg/l).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5...30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani

kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini $E_{\max}$ mudel. PT puhul kirjeldas andmeid üldjuhul kõige paremini lineaarse sirglõigu mudel. Kalle erines oluliselt olenevalt kasutatud PT reaktiivist. Neoplastin PT kasutamisel oli PT ravi algul ligikaudu 13 s ja kalle ligikaudu 3...4 s (100 µg/l). II ja III faasi farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste analüüside tulemused olid kooskõlas tervetel uuringus osalejatel määratud andmetega.

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid põhiliselt põhjustatud rivaroksabaani ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest. Rottidel tõusid kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel IgG ja IgA tasemed vereplasmas.

Toimet isaste või emaste rottide fertiilsusele ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, mis on seotud rivaroksabaani farmakoloogilise toimemehhanismiga (nt hemorraagilised tüsistused). Kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul esines embrüo/loote toksilisust (implantatsioonijärgne kaotus, luustumise aeglustumine/kiirenemine, rohked heledad maksaplekid) ja tavaliste 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

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloos (2910)
naatriumlaurylsulfaat
magneesiumstearaat

Polümeerikate

polü(vinüülalkohol)
makrogool 3350
talk
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pudel pärast avamist: 180 päeva.

Purustatud tabletid

Rivaroksabaani purustatud tabletid on stabiilsed vees ja õunapürees kuni 2 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 30, 42, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti või üheannuselised perforeeritud blistrid 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 42 × 1, 50 × 1, 98 × 1 või 100 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas karbis.

Läbipaistmatu valge keeratava polüpropüleenkorgi ja alumiiniumist kaitsekilega valged HDPE-pudelid, mis sisaldavad 30, 98, 100 või 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tablettide purustamine

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/026 blister (PVC/PVdC/Al) 14 tabletti
EU/1/21/1588/027 blister (PVC/PVdC/Al) 28 tabletti
EU/1/21/1588/028 blister (PVC/PVdC/Al) 30 tabletti
EU/1/21/1588/029 blister (PVC/PVdC/Al) 42 tabletti
EU/1/21/1588/030 blister (PVC/PVdC/Al) 98 tabletti
EU/1/21/1588/031 blister (PVC/PVdC/Al) 100 tabletti

EU/1/21/1588/032 blister (PVC/PVdC/Al) 14 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/033 blister (PVC/PVdC/Al) 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/034 blister (PVC/PVdC/Al) 30 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/035 blister (PVC/PVdC/Al) 42 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/036 blister (PVC/PVdC/Al) 50 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/037 blister (PVC/PVdC/Al) 98 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/038 blister (PVC/PVdC/Al) 100 x 1 tabletti (üksikannus)

EU/1/21/1588/039 pudel (HDPE) 98 tabletti
EU/1/21/1588/040 pudel (HDPE) 100 tabletti
EU/1/21/1588/059 pudel (HDPE) 30 tabletti
EU/1/21/1588/063 pudel (HDPE) 250 tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 38,48 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Punakaspruun ümmargune kaksikkumer kaldservaga õhukese polümeerikattega tablett (läbimõõt 7,0 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „4“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit, nagu südame paispuudulikkus, hüpertensioon, vanus ≥ 75 aastat, suhkurtõbi, eelnev insult või mööduv 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

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

Ravi Rivaroxaban Viatris'ega 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 Viatris't 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 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 juhul, kui patsiendil on tekkinud pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Rivaroxaban Viatris'ega üks kord ööpäevas on SVT või KATE kordunud), tuleb kaaluda Rivaroxaban Viatris'e annust 20 mg üks kord ööpäevas.

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

	Ajavahemik	Annustamisskeem	Ööpäevane koguannus
Korduva SVT ja KATE ravi ja nende taastekke ennetamine	1. kuni 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

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

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1. kuni 21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Viatris't kohe, et tagada Rivaroxaban Viatris'e ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraga võtta kaks 15 mg tabletti. Patsient peab järgmisel päeval jätkama ravimi võtmist tavapäraselt 15 mg kaks korda ööpäevas vastavalt soovitudele.

Kui annuse võtmine jääb vahele üks kord ööpäevas võetava annusega ravifaasis, peab patsient võtma Rivaroxaban Viatris't 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 Viatris'ega pärast vähemalt 5-päevast esmast parenteraalset ravi antikoagulantidega (vt lõik 5.1).

Laste ja noorukite annused arvutatakse kehakaalu põhjal.

- Kehakaal 50 kg või rohkem:
soovitatav rivaroksabaani annus on 20 mg üks kord ööpäevas. See on maksimaalne ööpäevane annus.
- Kehakaal 30...50 kg:
soovitatav rivaroksabaani annus on 15 mg üks kord ööpäevas. See on maksimaalne ööpäevane annus.
- Alla 30 kg kehakaaluga patsientide kohta vt rivaroksabaani sobivama ravimvormi 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 Viatris'ele

- Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine:
ravi VKA-dega tuleb lõpetada ja Rivaroxaban Viatris'ega 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 rivaroksabaaniga ravi tuleb alustada siis, kui INR on $\leq 2,5$.
- Patsientidel, kes lähevad VKA-delt üle Rivaroxaban Viatris'ele, suurenevad INR-väärtused ebatõeselt pärast Rivaroxaban Viatris'e võtmist. INR ei sobi Rivaroxaban Viatris'e antikoagulantse toime mõõtmiseks ning seetõttu ei tohiks seda kasutada (vt lõik 4.5).

Üleminek Rivaroxaban Viatris'elt K-vitamiini antagonistidele (VKA)

Üleminekul Rivaroxaban Viatris'elt VKA-le võib esineda ebapiisav antikoagulatsioon. Üleminekul mistahes alternatiivsele antikoagulandile tuleb tagada pidev piisav antikoagulatsioon. Tuleb märkida, et Rivaroxaban Viatris võib soodustada INR-väärtuse suurenemist. Patsientidele, kes lähevad [Väljamõeldud nimetus] 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 Viatris't kui ka VKA-d, ei tohi INR-i määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Rivaroxaban Viatris'e annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Rivaroxaban Viatris'e järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Viatris'e võtmine on lõpetatud, võib INR-i usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Lapsed

Lapsed, kes lähevad Rivaroxaban Viatris'elt üle VKA-le, peavad jätkama Rivaroxaban Viatris'e manustamist 48 tunni jooksul pärast esimest VKA annust. Pärast 2-päevast koosmanustamist peab enne Rivaroxaban Viatris'e järgmise annuse võtmist tegema INR analüüsi. Rivaroxaban Viatris'e ja VKA koosmanustamist soovitatakse jätkata, kuni INR on $\geq 2,0$. Kui Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris'ele

Täiskasvanud patsiendid ja lapsed, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Rivaroxaban Viatris'ega 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 Viatris'elt parenteraalsetele antikoagulantidele

Rivaroxaban Viatris'e manustamine tuleb lõpetada ja parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris't 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 Viatris'e manustamine ei ole soovitatav, sest vastavad kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kehakaal

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

Lastel määratakse annus kehakaalu põhjal.

Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kardioversioonile suunatud patsiendid

Ravi Rivaroxaban Viatris'ega 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 Viatris'ega 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 Viatris't 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 antikoagulante ning kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega, saavad lisaks P2Y₁₂ inhibiitorile

vähendatud annuses 15 mg Rivaroxaban Viatris't üks kord ööpäevas (või mõõduka neerukahjustusega patsiendid kreatiniini kliirensiga 30...49 ml/min 10 mg Rivaroxaban Viatris't üks kord ööpäevas) maksimaalselt 12 kuu jooksul, on piiratud hulgal (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed

Rivaroxaban Viatris'e ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks 0...18-aastastel lastel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia. Andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Rivaroxaban Viatris't kasutada alla 18-aastastel lastel muudel näidustustel kui VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine.

Manustamisviis

Täiskasvanud

Rivaroxaban Viatris on suukaudseks manustamiseks.

Tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

Tablettide purustamine

Patsientide jaoks, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, võib Rivaroxaban Viatris'e tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast purustatud Rivaroxaban Viatris'e 15 mg või 20 mg õhukese polümeerikattega tablettide manustamist tuleb kohe süüa.

Purustatud Rivaroxaban Viatris'e tablette võib manustada ka maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

Lapsed ja noorukid kehakaaluga üle 50 kg

Rivaroxaban Viatris on suukaudseks manustamiseks.

Patsientidele tuleb soovitada neelata tablett alla koos vedelikuga, söömise ajal (vt lõik 5.2). Tablette tuleb võtta ligikaudu 24-tunniste vahedega.

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

Tabletti ei tohi annuse jagamiseks poolitada.

Tablettide purustamine

Patsientidel, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, tuleb kasutada teisi ravimvorme, nt suukaudse suspensiooni graanuleid. Kui patsiendile on määratud rivaroksabaani 15 mg või 20 mg annus ja suukaudne suspensioon ei ole kohe saadaval, võib 15 mg või 20 mg tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega.

Purustatud tableti võib manustada nasogastraal- või maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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 vaariksid; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonekonnad 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 Child-Pugh B ja C (vt lõik 5.2).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav tavapärane antikoagulatsioonravi kliiniline jälgimine.

Verejooksu risk

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Viatrix't võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Viatrix'e manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes oli pikaajalisel ravil rivaroksabaaniga VKA-ga võrreldes sagedamini limaskesta veritsusi (nt nina, igemete, seedetrakti veritsus; 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 venoossete siinuste ja veenide tromboos, on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.1). Enne rivaroksabaaniga ravi alustamist ja ravi ajal tuleb hoolikalt hinnata veritsusrisiki.

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 Viatrix't kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rivaroxaban Viatrix't 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 Viatrix't kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m²) lastel ja noorukitel.

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Viatrix't 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 ritonaviiir). 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 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 Viatrix'e ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et Rivaroxaban Viatrix tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Viatrix'ega 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 Viatrix't ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna Rivaroxaban Viatrix'e 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 20 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 poolväärtusaga, 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 Viatrix'ega 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 Viatrix'e 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 Viatrix'e 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 ilmnemise 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 Viatrix sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annustamisühiku kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Rivaroksabaani manustamine koos ketokonasooliga (400 mg üks kord päevas) või ritonaviiriga (600 mg kaks korda ööpäevas) tõi kaasa rivaroksabaani 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 Viatri's 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 eritumisteedest, 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 mõne teise antikoagulandiga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Rivaroksabaani (15 mg) ja 500 mg naprokseeni samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist veritsemisaja pikendamist 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 märkimisväärsed pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori tasemetega.

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid 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 väiksemaid 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 Viatrix'e ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna Rivaroxaban Viatrix'e 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).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

Imetamine

Rivaroxaban Viatri'se ohutus ja efektiivsus imetavatel naistel ei ole tõestatud. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et rivaroksabaan imendub rinnapiima. Seetõttu on Rivaroxaban Viatri's 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 Viatri's 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. kuni 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	7750	20 mg	41 kuud

Näidustus	Patsientide arv*	Ööpäevane koguannus	Maksimaalne ravi kestus
kodeeritud virvendusarütmia patsientidel			
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ÄKS-i järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult atsetüülsalitsüülhappega või koos atsetüülsalitsüülhappe ja klopidoogreeliga või koos atsetüülsalitsüülhappe ja tiklopidiini	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	18 244	Kas 5 mg koos atsetüülsalitsüülhappega või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna atsetüülsalitsüülhappega	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 rivaroksabaani 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 konjunktiiv 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 suurenemine	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini sisalduse suurenemine, vere	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
	aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine ^A , GGT sisalduse suurenemine ^A	(koos samaaegse ALAT-i aktiivsuse 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 kreatiniini sisalduse 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 aktiivsuse suurenemine ^A , lipaasi aktiivsuse suurenemine ^A , amülaasi aktiivsuse suurenemine ^A			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
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 toimemehhanismi tõttu võib Rivaroxaban Viatrix'e 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 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. 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 Viatrix'e 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 menstruaatsioonid) 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 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

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 keskmise plasmakontsentratsiooni 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 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 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 aminokaproonhappe ja aprotiniini kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel täiskasvanutel ja lastel. Puudub kogemus nende ainete kasutamise kohta lastel. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest rivaroksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsitav, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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 kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96...1,11) 0,442
Suured verejooksud	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90...1,20) 0,576
Verejooksust põhjustatud surm*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31...0,79) 0,003
Kriitilise elundi verejooks*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53...0,91) 0,007
Intrakraniaalne hemorraagia*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47...0,93) 0,019
Hemoglobiini langus*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03...1,44) 0,019
Kahe või enama ühiku erütrotsüütide preparaadi või täisvere ülekannet*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01...1,55) 0,044
Kliiniliselt oluline väiksem verejooks	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96...1,13) 0,345
Üldsuresus	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 6785 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiga patsienti, kes said kliinilise tavapraktika käigus ravi insuldi ja mitte-kesknärvisüsteemi (KNS) süsteemse emboolia ennetamiseks. Uuringus XANTUS oli nii keskmine CHADS₂ kui ka HAS-BLED skoori väärtus 2. Uuringus ROCKET AF olid vastavad keskmised näitajad 3,5 (CHADS₂ 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.

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 antikoagulantere 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 eksploratiivne 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 klopidoogreeli [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 ilmned 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) ilmned 1. rühmas 41 (5,9%), 2. rühmas 36 (5,1%) ja 3. rühmas 36 (5,2%) patsiendil. Mõlemas rivaroksabaani rühmas ilmned 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 analüüsiti Einstein DVT ja Einstein PE uuringute eelnevalt kindlaks määratud koondandmeid. Üldine ravikestus oli kõigis uuringutes kombineeritud kuni 21 kuud.

Uuringus Einstein DVT uuriti ägedat SVT-d põdeva 3449 patsiendi SVT ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamist (uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines sümptomaatiline KATE). Sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust kestis ravi 3, 6 või 12 kuud.

Ägeda SVT ravi esimesel kolmel nädalal manustati 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas. Seejärel mindi üle 20 mg rivaroksabaanile üks kord ööpäevas.

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

Ägeda KATE esialgselt 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 teiseseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mis määratleti kui korduv SVT või fataalse või mittefataalse KATE koondnäitaja. Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja määratleti kui korduv SVT, mittefataalse KATE ja üldsuresuse koondnäitaja.

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, mis määratleti kui korduv SVT või fataalse või mittefataalse KATE koondnäitaja.

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 tertsiiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,932$ koosmõju test). Kõrgeimas tertsiiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI: 0,35...1,35).

Esinemissagedused esmase ohutuse tulemusnäitaja (suured või kliiniliselt olulised väiksemad 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 SVT-ga	
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 väiksem 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 tertsiiildesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,082$ koosmõju test). Kõrgeimas tertsiiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI: 0,277...1,484).

Esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suured või kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud) esinemissagedus oli rivaroksabaani ravirühmas veidi madalam (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 väiksem verejooks	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Suured verejooksud	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

* $p < 0,0026$ (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 1,123 (0,749...1,684)

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

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

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

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

* $p < 0,0001$ (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 1,75 suhtes); HR: 0,886 (0,661...1,186)

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

Uuringus Einstein Extension (vt tabel 9) oli rivaroksabaan platseebost parem nii esmaste kui ka teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate osas. Esmase ohutuse tulemusnäitaja osas (suured verejooksud) oli juhtude esinemissagedus platseeboga võrreldes arvuliselt mitteoluliselt suurem patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas. Teisese ohutuse tulemusnäitaja osas (suured või kliiniliselt olulised väiksemad 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 VTE 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 olulised väiksemad verejooksud	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 VTE kordumise jätkuv ennetamine		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas N = 1107	Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas N = 1127	Atsetüülsalitsüülhape 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 väiksemad verejooksud	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv VTE või suur verejooks (kliiniline kasu)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *versus* atsetüülsalitsüülhappe 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20...0,59)

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

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

⁺⁺ Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *versus* atsetüülsalitsüülhappe 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%.

Patsientide uuringueelsed näitajad erinesid mh 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.

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).

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE. Esmase ohutuse tulemusnäitaja oli suurte verejooksude ja kliiniliselt oluliste väiksemate 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 väiksematest 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 (surmaga lõppenud või mitte)	1 (0,3%; 95% CI 0,0%...1,6%)	1 (0,6%; 95% CI 0,0%...3,1%)

* Täisanalüüsi valim, kõik randomiseeritud lapsed

Tabel 12. Ohutuse tulemusnäitajad uuringu põhiperioodi lõpus

	Rivaroksabaan N = 329*	Võrdlusravim N = 162*
Koondnäitaja: suur verejooks + kliiniliselt oluline väiksem 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. 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 rivaroksabaaniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta trombemboolia ärahoidmise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Järgmine teave põhineb täiskasvanutelt saadud andmetel.

Rivaroksabaan imendub kiiresti; maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 2...4 tundi pärast tableti sissevõtmist.

Rivaroksabaan imendub suukaudselt võetuna peaaegu täielikult ja suukaudne biosaadavus on 2,5 mg ja 10 mg tabletiannuse korral suur (80...100%) ega olene tühjast või täis kõhust. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg annuse AUC-d ega C_{max} -i.

Tühja kõhuga võetava 20 mg tableti puhul oli vähenenud imendumise tõttu suukaudne biosaadavus 66%. Rivaroksabaani 20 mg tablettide võtmisel koos toiduga täheldati keskmise AUC suurenemist 39% võrra võrreldes tühja kõhuga võetava tabletiga. See osutab peaaegu täielikule imendumisele ja suurele suukaudsele biosaadavusele. Rivaroksabaani 15 mg ja 20 mg tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 4.2).

Rivaroksabaani farmakokineetika on tühja kõhu korral kuni annuseni umbes 15 mg üks kord päevas enam-vähem lineaarne. Täis kõhuga võtmisel avaldus rivaroksabaani 10 mg, 15 mg ja 20 mg tablettidel proportsionaalne seos annusega. Suurematel annustel on rivaroksabaani imendumine piiratud lahustuvusega, annuse suurenedes vähenevad biosaadavus ja imendumismäär.

Rivaroksabaani farmakokineetiliste omaduste variaablus on mõõdukas, indiviididevahelise varieerumisega (CV %) vahemikus 30%–40%.

Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja $C_{\max}$ -i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole proksimaalses osas. Plasmasisaldus väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas või ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist maost kaugemale, sest see võib põhjustada rivaroksabaani imendumise ja plasmasisalduse vähenemist.

Võrdluses terve tableti manustamisega oli 20 mg rivaroksabaani biosaadavus (AUC ja $C_{\max}$) võrreldav nii õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maosondi kaudu manustatuna, millele järgnes vedela toidu söömine. Arvestades rivaroksabaani ennustatavat annusest sõltuvat farmakokineetilist profiili, kehtivad käesolevast uuringust saadud biosaadavuse tulemused tõenäoliselt ka rivaroksabaani väiksemate annuste kohta.

Lapsed

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

Jaotumine

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

Lapsed

Puuduvad spetsiifiliselt andmed rivaroksabaani plasmavalkudega seondumise kohta lastel. Samuti puuduvad laste kohta rivaroksabaani intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed. Rivaroksabaani suukaudse manustamise järgse farmakokineetilise modelleerimise põhjal prognoositud V_{ss} laste populatsioonis (vanusevahemikus 0...< 18 aastat) oleneb kehakaalust ja seda saab kirjeldada allomeetrilise funktsiooniga; isikul kehakaaluga 82,8 kg on keskmine V_{ss} 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 resistentsusvalgu (*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 eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eritumist piirama imendumismäär. Rivaroksabaan eritub noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5...9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11...13 tundi.

Lapsed

Metabolismi puudutavad spetsiifilised andmed laste kohta puuduvad. Samuti puuduvad laste kohta rivaroksabaani intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed. Rivaroksabaani suukaudse manustamise järgse farmakokineetilise modelleerimise põhjal prognoositud kliirens laste populatsioonis (vanusevahemikus $0... < 18$ aastat) oleneb kehakaalust ja seda saab kirjeldada allomeetrilise funktsiooniga; isikul kehakaaluga 82,8 kg on keskmine kliirens 8 l/h. Populatsiooni farmakokineetika modelleerimisel saadud jaotumise poolväärtusaja ($t_{1/2}$) 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. Tsirroosi põdevatel mõõduka maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child-Pugh klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seondumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eritumine neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Xa faktori aktiivsuse inhibeerimine suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 2,6 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt 2,1 korda. Mõõduka maksakahjustusega patsiendid olid rivaroksabaani suhtes tundlikumad, mille tulemusena kontsentratsiooni ja protrombiiniaja farmakodünaamiline ja farmakokineetiline kõver oli järsem. Rivaroksabaan on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 4.3). Kliinilised andmed maksakahjustusega laste kohta puuduvad.

Neerukahjustus

Täiskasvanutel näitasid kreatiniini kliirensi mõõtmistulemused rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel tõusis rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-kordselt. Farmakodünaamiliste toimete vastav 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 20 mg rivaroksabaani 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 annustamiste suhtes aegadel, mil kontsentratsioonid peaksid olema maksimaalsed ja minimaalsed.

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

Ajavahemikud								
Üks kord ööpäevas	N	12...< 18 aastat	N	6...< 12 aastat				
2,5...4 h pärast manustamist	171	241,5 (105...484)	24	229,7 (91,5...777)				
20...24 h pärast manustamist	151	20,6 (5,69...66,5)	24	15,9 (3,42...45,5)				
Kaks korda ööpäevas	N	6...< 12 aastat	N	2...< 6 aastat	N	0,5...< 2 aastat		
2,5...4 h pärast manustamist	36	145,4 (46,0...343)	38	171,8 (70,7...438)	2	n.c.		
10...16 h pärast manustamist	33	26,0 (7,99...94,9)	37	22,2 (0,25...127)	3	10,7 (n.c.–n.c.)		
Kolm korda ööpäevas	N	2...< 6 aastat	N	Sünnist...< 2 aastat	N	0,5...< 2 aastat	N	Sünnist...< 0,5 aastat
0,5...3 h pärast manustamist	5	164,7 (108...283)	25	111,2 (22,9...320)	13	114,3 (22,9...346)	12	108,0 (19,2...320)
7...8 h pärast manustamist	5	33,2 (18,7...99,7)	23	18,7 (10,1...36,5)	12	21,4 (10,5...65,6)	11	16,1 (1,03...33,6)

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

Statistika arvutustes asendati LLOQ (madalaim määramispiir, ing *lower limit of quantification*) alla jäävad väärtused ½ LLOQ väärtusega (LLOQ = 0,5 µg/l).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5...30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani

kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini $E_{\max}$ mudel. PT puhul kirjeldas andmeid üldjuhul kõige paremini lineaarse sirglõigu mudel. Kalle erines oluliselt olenevalt kasutatud PT reaktiivist. Neoplastin PT kasutamisel oli PT ravi algul ligikaudu 13 s ja kalle ligikaudu 3...4 s (100 µg/l). II ja III faasi farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste analüüside tulemused olid kooskõlas tervetel uuringus osalejatel määratud andmetega.

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid põhiliselt põhjustatud rivaroksabaani ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest. Rottidel tõusid kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel IgG ja IgA tasemed vereplasmas.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloos 2910
naatriumlaurylsulfaat
magneesiumstearaat

Polümeerikate

polü(vinüülalkohol)
makrogool 3350
talk
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pudel pärast avamist: 180 päeva.

Purustatud tabletid

Rivaroksabaani purustatud tabletid on stabiilsed vees ja õunapürees kuni 2 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 30, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti või üheannuselised perforeeritud blistrid 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1, 98 × 1 või 100 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas karbis või kalenderpakendid, mis sisaldavad 14, 28 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Läbipaistmatu valge keeratava polüpropüleenkorgi ja alumiiniumist kaitsekilega valged HDPE-pudolid, mis sisaldavad 30, 98, 100 või 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tablettide purustamine

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/041 blister (PVC/PVdC/Al) 14 tabletti
EU/1/21/1588/042 blister (PVC/PVdC/Al) 28 tabletti
EU/1/21/1588/043 blister (PVC/PVdC/Al) 30 tabletti
EU/1/21/1588/044 blister (PVC/PVdC/Al) 98 tabletti
EU/1/21/1588/045 blister (PVC/PVdC/Al) 100 tabletti

EU/1/21/1588/046 blister (PVC/PVdC/Al) 14 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/047 blister (PVC/PVdC/Al) 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/048 blister (PVC/PVdC/Al) 30 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/049 blister (PVC/PVdC/Al) 50 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/050 blister (PVC/PVdC/Al) 90 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/051 blister (PVC/PVdC/Al) 98 x 1 tabletti (üksikannus)

EU/1/21/1588/052 blister (PVC/PVdC/Al) 100 x 1 tabletti (üksikannus)

EU/1/21/1588/053 pudel (HDPE) 98 tabletti

EU/1/21/1588/054 pudel (HDPE) 100 tabletti

EU/1/21/1588/060 pudel (HDPE) 30 tabletti

EU/1/21/1588/064 pudel (HDPE) 250 tabletti

EU/1/21/1588/056 blister kalender (PVC/PVdC/Al) 14 tabletti

EU/1/21/1588/057 blister kalender (PVC/PVdC/Al) 28 tabletti

EU/1/21/1588/058 blister kalender (PVC/PVdC/Al) 98 tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rivaroxaban Viatris 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga 15 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 28,86 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Iga 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 38,48 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Roosa kuni telliskivipunane ümmargune kaksikkumer kaldservaga õhukese polümeerikattega tablett (läbimõõt 6,4 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „3“.

Punakaspruun ümmargune kaksikkumer kaldservaga õhukese polümeerikattega tablett (läbimõõt 7,0 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „4“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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 juhul,

kui patsiendil on tekkinud pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Rivaroxaban Viatris'ega üks kord ööpäevas on SVT või KATE kordunud), tuleb kaaluda Rivaroxaban Viatris'e annust 20 mg üks kord ööpäevas.

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

	Ajavahemik	Annustamisskeem	Ööpäevane koguannus
Korduva SVT ja KATE ravi ja nende taastekke ennetamine	1. kuni 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

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

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1. kuni 21. päev), peab patsient võtma Rivaroxaban Viatris't kohe, et tagada Rivaroxaban Viatris'e ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korraga võtta kaks 15 mg tabletti. Patsient peab järgmisel päeval jätkama ravimi võtmist tavapäraselt 15 mg kaks korda ööpäevas vastavalt soovitudele.

Kui annuse võtmine jääb vahele üks kord ööpäevas võetava annusega ravifaasis, peab patsient võtma Rivaroxaban Viatris't 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 Viatris'ele

SVT ja KATE raviks ja nende taastekke ennetamiseks tuleb patsientide ravi VKA-dega lõpetada ja Rivaroxaban Viatris'ega ravi tuleb alustada siis, kui rahvusvaheline standardsuhe (*International Normalised Ratio*, INR) on $\leq 2,5$.

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

Üleminek Rivaroxaban Viatris'elt K-vitamiini antagonistidele (VKA)

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

Patsientidele, kes lähevad Rivaroxaban Viatris'elt üle VKA-le, tuleb VKA-d samaaegselt anda seni, kuni INR on $\geq 2,0$. Ülemineku perioodi esimesel kahel päeval tuleb kasutada VKA standardset algannust, millele järgneb VKA annustamine vastavalt INR-analüüsi tulemustele. Kui patsiendid saavad nii Rivaroxaban Viatris't kui ka VKA-d, ei tohi INR-i määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Rivaroxaban Viatris'e annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Rivaroxaban Viatrisi järgmise annuse võtmist. Kui Rivaroxaban Viatris'e võtmine on lõpetatud, võib INR-i usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Rivaroxaban Viatris'ele

Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Rivaroxaban Viatris'ega 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 Viatris'elt parenteraalsetele antikoagulantidele

Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris't kasutada ettevaatusega. Ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

- SVT raviks, KATE raviks ja 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).

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kehakaal

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Rivaroxaban Viatris'e ravi alustuspakendit ei tohi kasutada lastel vanuses 0...18 aastat, sest see on spetsiaalselt mõeldud täiskasvanud patsientidele ega sobi lastel kasutamiseks.

Manustamisviis

Rivaroxaban Viatris on suukaudseks manustamiseks.

Tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

Tablettide purustamine

Patsientide jaoks, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, võib Rivaroxaban Viatris'e tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast purustatud Rivaroxaban Viatris'e 15 mg või 20 mg õhukese polümeerikattega tablettide manustamist tuleb kohe süüa.

Purustatud Rivaroxaban Viatris'e tablette võib manustada ka maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete 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 Child-Pugh B ja C (vt lõik 5.2).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav tavapärane antikoagulatsioonravi kliiniline jälgimine.

Verejooksu risk

Nagu teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Rivaroxaban Viatrix't võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Rivaroxaban Viatrix'e manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes oli pikaajalisel ravil rivaroksabaaniga VKA-ga võrreldes sagedamini limaskesta veritsusi (nt nina, igemete, seedetrakti veritsus; 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).

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 Viatrix't kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rivaroxaban Viatris't tuleb kasutada ettevaatusega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi ravimeid, mis suurendavad rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Koostoime teiste ravimitega

Rivaroxaban Viatris't 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 veritsemisohtu (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 kasvaja 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 Viatris'e ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et Rivaroxaban Viatris tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Rivaroxaban Viatris'ega 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, kardioliipinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud tromboosi kordumise juhtude suurema esinemissagedusega, võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

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

Rivaroxaban Viatris't ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kes vajavad

trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna Rivaroxaban Viatrix'e 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 jälgades, 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 15 mg või 20 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. Siiski ei saa öelda täpset aega, millal on iga patsiendi puhul saavutatud piisavalt nõrk antikoagulantne toime.

Tuginedes üldistele farmakokineetilistele omadustele, peab enne epiduraalkateetri eemaldamist olema rivaroksabaani viimasest manustamisest möödunud vähemalt 2 poolväärtusaega, st vähemalt 18 tundi noortel ja 26 tundi eakatel patsientidel (vt lõik 5.2). Rivaroksabaani järgmise annuse võib manustada, kui kateetri eemaldamisest on möödunud vähemalt 6 tundi.

Traumaatilise punktsiooni korral tuleb rivaroksabaani manustamine lükata edasi 24 tunni võrra.

Annustamissoovitused enne ja pärast invasiivseid protseduure ning kirurgilist sekkumist

Invasiivse protseduuri või kirurgilise sekkumise vajadusel tuleb Rivaroxaban Viatrix'e 15 mg või Rivaroxaban Viatrix'e 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 Viatrix'e 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 Viatrix sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annustamisühiku kohta, 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 [Väljamõeldud nimetust kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste ainete 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 eritumisteedest, 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 mõne teise antikoagulandiga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Rivaroksabaani (15 mg) ja 500 mg naprokseeni samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist veritsemisaja pikenemist ei täheldatud. Siiski võib olla inimesi, kellel farmakodünaamiline vastus väljendub tugevamalt.

Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud.

Klopidogreel (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg säilitusannus) ei näidanud farmakokineetilist koostoimet rivaroksabaaniga (15 mg), kuid teatud patsientide alarühmas täheldati veritsusaja märkimisväärset pikenemist, millel puudus seos trombotsüütide agregatsiooni, P-selektiini või GPIIb/IIIa retseptori tasemetega.

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt MSPVA-sid (sealhulgas atsetüülsalitsüülhapet) ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, sest need ravimid 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 väiksemaid 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 Viatrix'e ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna Rivaroxaban Viatrix'e 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). Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

Imetamine

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

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 Viatris mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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
Süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning nende taastekke ennetamine	6790	1. kuni 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 atsetüülsalitsüülhappega või koos atsetüülsalitsüülhappe ja klopidoogreeliga või koos atsetüülsalitsüülhappe ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	18 244	Kas 5 mg koos atsetüülsalitsüülhappega või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna atsetüülsalitsüülhappega	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 mittevälvulaarse 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 kokkuvõtte rivaroksabaani 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				

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
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, süngoop			
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	Maksafunktsioon kahjustus, bilirubiini sisalduse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine ^A , GGT sisalduse suurenemine ^A	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine (koos samaaegse ALAT-i aktiivsuse suurenemisega või ilma selleta), kolestaas,		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
		hepatiit (sh hepatotsellulaarne kahjustus)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Sügelus (k.a aeg-ajalt generaliseerunud sügelus), lööve, ekhümoos, kutaanne ja subkutaanne hemorraagia	Urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, DRESS-sündroom	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
Jäsemevalu ^A	Hemartroos	Lihashemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhu-sündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuuria ja menorraagia ^B), neerukahjustus (k.a kreatiniini sisalduse suurenemine veres, 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 aktiivsuse suurenemine ^A , lipaasi aktiivsuse suurenemine ^A , amülaasi aktiivsuse suurenemine ^A			

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

A: täheldatud VTE profülaktikas täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või 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 Rivaroxaban Viatrix'e kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millises koostisainest 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 Viatrix'e kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüperperfusioonist 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 keskmise plasmakontsentratsiooni edasise suurenemiseta. Saadaval on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik spetsiaalne aine alfaandeksaneet (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 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 kontsentraadi (PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentraadi (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. Traneksaamhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokaproonhappe 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.

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).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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 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 VTE ravi, kestis sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust ravi lisaks 6 või 12 kuud. 20 mg üks kord ööpäevas manustatavat rivaroksabaani võrreldi platseeboga.

Uuringutes Einstein DVT, Einstein PE ja Einstein Extension kasutati ühesuguseid eelnevalt fikseeritud esmaseid ja teiseseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mis määratleti kui korduv SVT või fataalse või mittefataalse KATE koondnäitaja. Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja määratleti kui korduv SVT, mittefataalse KATE ja üldsuremuse koondnäitaja.

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, mis määratleti kui korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE koondnäitaja.

Uuringus Einstein DVT (vt tabel 4) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja poolest samaväärne enoksapariin/VKA-ga ($p < 0,0001$ (samaväärsuse test); riskitiheduste suhe (HR): 0,680 (0,443...1,042), $p = 0,076$ (paremus 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 tertsiaalidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,932$ koosmõju test). Kõrgeimas tertsiaalis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI: 0,35...1,35).

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

Tabel 4. III faasi uuringu Einstein DVT efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	3449 patsienti sümptomaatilise ägeda SVT-ga	
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 väiksem verejooks	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Suured verejooksud	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

* $p < 0,0001$ (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 0,680 (0,443...1,042), $p = 0,076$ (paremus)

Uuringus Einstein PE (vt tabel 5) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas samaväärne enoksapariini/VKA-ga ($p = 0,0026$ (samaväärsuse test); HR: 1,123 (0,749...1,684)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,849 (95% CI: 0,633...1,139), nominaalse p-väärtusega $p = 0,275$). INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 63% keskmisest ravil oldud 215-st päevast ning 3-,

6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 57%, 62% ning 65% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2...3 võrdse suurusega tertsiiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ($p = 0,082$ koosmõju test). Kõrgeimas tertsiiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI: 0,277...1,484).

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

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

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

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

* $p < 0,0026$ (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 2,0 suhtes); HR 1,123 (0,749...1,684)

Uuringute Einstein DVT ja PE tulemuste põhjal teostati eelnevalt määratletud koondanalüüs (vt tabel 6).

Tabel 6. III faasi uuringute Einstein DVT ja Einstein PE koondanalüüsi efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	8281 patsienti sümptomaatilise ägeda SVT või KATE-ga	
Ravi annus ja kestus	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 väiksem verejooks	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Suured verejooksud	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas kolme nädala vältel, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

b) Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

* $p < 0,0001$ (samaväärsus eelnevalt määratletud HR 1,75 suhtes); HR: 0,886 (0,661...1,186)

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

Uuringus Einstein Extension (vt tabel 7) oli rivaroksabaan platseebost parem nii esmaste kui ka teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate osas. Esmase ohutuse tulemusnäitaja osas (suured verejooksud) oli juhtude esinemissagedus platseeboga võrreldes arvuliselt mitteoluliselt suurem patsientidel, kes said rivaroksabaani 20 mg üks kord ööpäevas. Teisese ohutuse tulemusnäitaja osas (suured või kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud) oli esinemissagedus võrreldes platseeboga suurem patsientidel, keda raviti 20 mg rivaroksabaaniga üks kord ööpäevas.

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

Uuringu populatsioon	1197 patsienti jätkuva ravi ja korduva VTE 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%)

Uuringu populatsioon	1197 patsienti jätkuva ravi ja korduva VTE ennetamisega	
Raviannus ja ravi kestus	Rivaroksabaan ^{a)} 6 või 12 kuud N = 602	Platseebo 6 või 12 kuud N = 594
Suured verejooksud	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud	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 8) 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 8. III faasi uuringu Einstein Choice efektiivsus- ja ohutustulemused

Uuringu populatsioon	3396 patsiendil VTE kordumise jätkuv ennetamine		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas N = 1107	Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas N = 1127	Atsetüülsalitsüülhappe 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 väiksemad verejooksud	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv VTE või suur verejooks (kliiniline kasu)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas *versus* atsetüülsalitsüülhappe 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20...0,59)

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

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

++ Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas *versus* atsetüülsalitsüülhappe 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%.

Patsientide uuringueelsed näitajad erinesid mh 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.

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

Lapsed

Rivaroxaban Viatrix'e ravi alustuspakend on spetsiaalselt mõeldud täiskasvanud patsientidele ega sobi lastel kasutamiseks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Rivaroksabaan imendub kiiresti; maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse 2...4 tundi pärast tableti sissevõtmist.

Rivaroksabaan imendub suukaudselt võetuna peaaegu täielikult ja suukaudne biosaadavus on 2,5 mg ja 10 mg tabletiannuse korral suur (80...100%) ega olene tühjast või täis kõhust. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg annuse AUC-d ega C_{max} -i.

Tühja kõhuga võetava 20 mg tableti puhul oli vähenenud imendumise tõttu suukaudne biosaadavus 66%. Rivaroksabaani 20 mg tablettide võtmisel koos toiduga täheldati keskmise AUC suurenemist 39% võrra võrreldes tühja kõhuga võetava tabletiga. See osutab peaaegu täielikule imendumisele ja suurele suukaudsele biosaadavusele. Rivaroksabaani 15 mg ja 20 mg tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 4.2).

Rivaroksabaani farmakokineetika on tühja kõhu korral kuni annuseni umbes 15 mg üks kord päevas enam-vähem lineaarne. Täis kõhuga võtmisel avaldus rivaroksabaani 10 mg, 15 mg ja 20 mg tablettidel proportsionaalne seos annusega. Suurematel annustel on rivaroksabaani imendumine piiratud lahustuvusega, annuse suurenedes vähenevad biosaadavus ja imendumismäär.

Rivaroksabaani farmakokineetiliste omaduste variaablus on mõõdukas, indiviididevahelise varieerumisega (CV %) vahemikus 30%–40%.

Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja C_{max} -i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole proksimaalses osas. Plasmasisaldus väheneb veelgi, kui rivaroksabaan vabaneb peensoole distaalses osas või ülenevas käärsooles. Seetõttu tuleb vältida ravimi manustamist maost kaugemale, sest see võib põhjustada rivaroksabaani imendumise ja plasmasisalduse vähenemist.

Võrdluses terve tableti manustamisega oli 20 mg rivaroksabaani biosaadavus (AUC ja C_{max}) võrreldav nii õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maosondi

kaudu manustatuna, millele järgnes vedela toidu söömine. Arvestades rivaroksabaani ennustatavat annusest sõltuvat farmakokineetilist profiili, kehtivad käesolevast uuringust saadud biosaadavuse tulemused tõenäoliselt ka rivaroksabaani väiksemate annuste kohta.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon ja eritumine

Ligikaudu 2/3 manustatud rivaroksabaani annusest laguneb metabolismi käigus ning pool sellest elimineeritakse seejärel neerude kaudu ja ülejäänud pool roojaga. 1/3 manustatud rivaroksabaani annusest eritub otse muutumatul kujul, peamiselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel neerude kaudu uriiniga.

Rivaroksabaan metaboliseerub CYP3A4, CYP2J2 ja CYP-sõltumatute mehhanismide kaudu. Morfolinoonrühma oksüdatiivne lõhustamine ja amiidsidemete hüdroolüüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*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 eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eritumist piirama imendumismäär. Rivaroksabaan eritub noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5...9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11...13 tundi.

Erirühmad

Sugu

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

Eakad

Eakatel patsientidel 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 Child-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 Child-Pugh klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seondumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eritumine neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Xa faktori aktiivsuse inhibeerimine suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 2,6 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt 2,1 korda. Mõõduka maksakahjustusega patsiendid olid rivaroksabaani suhtes tundlikumad, mille tulemusena kontsentratsiooni ja protrombiiniaja farmakodünaamiline ja farmakokineetiline kõver oli järsem.

Rivaroksabaan on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsientidele, kellel on Child-Pugh B ja C (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Kreatiniini kliirensi mõõtmistulemused näitasid rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel tõusis rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-kordselt.

Farmakodünaamiliste toimete vastav 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).

Patsientide farmakokineetilised andmed

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

Lapsed

Rivaroxaban Viatrix'e ravi alustuspakend on spetsiaalselt mõeldud täiskasvanud patsientidele ega sobi lastel kasutamiseks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid põhiliselt põhjustatud rivaroksabaani ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest. Rottidel tõusid kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel IgG ja IgA tasemed vereplasmas.

Toimet isaste või emaste rottide fertiilsusele ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, mis on seotud rivaroksabaani farmakoloogilise toimemehhanismiga (nt hemorraagilised tüsistused). Kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul esines embrüo/loote toksilisust (implantatsioonijärgne kaotus, luustumise aeglustumine/kiirenemine, rohked heledad maksaplekid) ja tavaliste väärengute 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

Rivaroxaban Viatris 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloos
naatriumlauryülsulfaat
magneesiumstearaat

Polümeerikate

polü(vinüülalkohol)
makrogool 3350
talk
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

Rivaroxaban Viatris 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloos
naatriumlauryülsulfaat
magneesiumstearaat

Polümeerikate

polü(vinüülalkohol)
makrogool 3350
talk
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Purustatud tabletid

Rivaroksabaani purustatud tabletid on stabiilsed vees ja õunapürees kuni 2 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravi alustuspakend ravi esimeseks 4 nädalaks.

VC/PVDC/alumiiniumfooliumist blisterpakendid, mis sisaldavad 49 õhukese polümeerikattega tabletti.

Välispakend sisaldab ühte karpi 42×15 mg õhukese polümeerikattega tablettidega (kolm blisterpakendit, igas neist 14×15 mg päikese ja kuu kujutisega tabletti) ning ühte karpi 7×20 mg õhukese polümeerikattega tablettidega (üks blisterpakend, milles on 7×20 mg tabletti, millele on märgitud 22. kuni 28. päev).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tablettide purustamine

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/055 blister (PVC/PVdC/Al) alustuspakend: 49 tabletti (42×15 mg + 7×20 mg)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
Hesse
61352
Saksamaa

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Ungari

Medis International (Bolatice)
Prumyslova 961/16
Bolatice
74723
Tšehhi

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja koostab enne turuletoomist kõigile rivaroksabaani välja kirjutada/kasutada võivatele arstidele õppepaketi. Õppepaketi eesmärk on suurendada teadlikkust rivaroksabaaniga raviga kaasnevast võimalikust veritsusohust ning anda juhiseid, kuidas selle puhul toimida.

Arstile mõeldud õppepakett sisaldab:

- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- juhiseid ravimit määravale arstile;
- patsiendi hoiatuskaarte [tekst on toodud ravimiteabe III lisas].

Müügiloa hoidja kooskõlastab iga liikmesriigi pädeva asutusega ravimit määravale arstile mõeldud juhiste sisu ja formaadi koos kommunikatsiooniplaaniga enne õppepaketi levitamist selles riigis.

Ravimit määravale arstile mõeldud juhend peab sisaldama järgmist ohutusalast teavet:

- Patsiendirühmade loetelu, kellel võib olla suurenenud veritsusohu
- Soovitused annuse vähendamiseks riskirühma kuuluvatel patsientidel
- Juhend rivaroksabaaniga ravilt või ravile ülemineku osas
- Vajadus võtta 15 mg ja 20 mg tablette koos toiduga
- Toimimine üleannustamise puhul
- Hüübivustestide kasutamine ja nende tõlgendamine
- Kõiki patsiente tuleb informeerida järgnevalt:
 - verejooksu sümptomite kirjeldus, selgitused millal on vaja pöörduda arsti poole;
 - ravisoostumuse tähtsus;
 - vajadus võtta 15 mg ja 20 mg tablette koos toiduga;
 - vajadus kanda ravimi pakendis sisalduvat patsiendi hoiatuskaarti endaga alati kaasas;
 - vajadus informeerida tervishoiutöötajaid rivaroksabaani kasutamisest enne kirurgilist operatsiooni või mõnda muud invasiivset protseduuri.

Samuti peab müügiloa hoidja lisama igasse ravimikarpi patsiendi hoiatuskaardi, mille sisu on toodud ravimiteabe III lisas.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti
28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/001 blister (PVC/PVdC/Al) 10 tabletti
EU/1/21/1588/002 blister (PVC/PVdC/Al) 28 tabletti
EU/1/21/1588/003 blister (PVC/PVdC/Al) 56 tabletti
EU/1/21/1588/004 blister (PVC/PVdC/Al) 60 tabletti
EU/1/21/1588/005 blister (PVC/PVdC/Al) 100 tabletti
EU/1/21/1588/006 blister (PVC/PVdC/Al) 196 tabletti

EU/1/21/1588/007 blister (PVC/PVdC/Al) 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/008 blister (PVC/PVdC/Al) 30 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/009 blister (PVC/PVdC/Al) 56 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/010 blister (PVC/PVdC/Al) 60 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/011 blister (PVC/PVdC/Al) 90 x 1 tabletti (üksikannus)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rivaroxaban Viartis 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatriis 2,5 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatriis 2,5 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP JA ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti
250 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/012 pudel (HDPE) 98 tabletti
EU/1/21/1588/013 pudel (HDPE) 100 tabletti
EU/1/21/1588/014 pudel (HDPE) 196 tabletti
EU/1/21/1588/061 pudel (HDPE) 250 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Viartis 2,5 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

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

5 õhukese polümeerikattega tabletti
10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
10 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
50 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
98 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/015 blister (PVC/PVdC/Al) 10 tabletti
EU/1/21/1588/016 blister (PVC/PVdC/Al) 30 tabletti
EU/1/21/1588/017 blister (PVC/PVdC/Al) 100 tabletti
EU/1/21/1588/065 blister (PVC/PVdC/Al) 5 tabletti

EU/1/21/1588/018 blister (PVC/PVdC/Al) 10 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/019 blister (PVC/PVdC/Al) 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/020 blister (PVC/PVdC/Al) 30 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/021 blister (PVC/PVdC/Al) 50 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/022 blister (PVC/PVdC/Al) 98 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/023 blister (PVC/PVdC/Al) 100 x 1 tabletti (üksikannus)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Viartis 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL ÜKSIKANNUSELINE BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatriis 10 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP JA ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivaroxaban Viatris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
250 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/024 pudel (HDPE) 98 tabletti
EU/1/21/1588/025 pudel (HDPE) 100 tabletti
EU/1/21/1588/062 pudel (HDPE) 250 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Viartis 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

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
42 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
14 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
42 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
50 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
98 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/026 blister (PVC/PVdC/Al) 14 tabletti
EU/1/21/1588/027 blister (PVC/PVdC/Al) 28 tabletti
EU/1/21/1588/028 blister (PVC/PVdC/Al) 30 tabletti
EU/1/21/1588/029 blister (PVC/PVdC/Al) 42 tabletti
EU/1/21/1588/030 blister (PVC/PVdC/Al) 98 tabletti
EU/1/21/1588/031 blister (PVC/PVdC/Al) 100 tabletti

EU/1/21/1588/032 blister (PVC/PVdC/Al) 14 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/033 blister (PVC/PVdC/Al) 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/034 blister (PVC/PVdC/Al) 30 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/035 blister (PVC/PVdC/Al) 42 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/036 blister (PVC/PVdC/Al) 50 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/037 blister (PVC/PVdC/Al) 98 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/038 blister (PVC/PVdC/Al) 100 x 1 tabletti (üksikannus)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Rivaroxaban Viatris 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatriis 15 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 15 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP JA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
250 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/039 pudel (HDPE) 98 tabletti
EU/1/21/1588/040 pudel (HDPE) 100 tabletti
EU/1/21/1588/059 pudel (HDPE) 30 tabletti
EU/1/21/1588/063 pudel (HDPE) 250 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Viartis 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

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
14 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
50 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
98 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/041 blister (PVC/PVdC/Al) 14 tabletti
EU/1/21/1588/042 blister (PVC/PVdC/Al) 28 tabletti
EU/1/21/1588/043 blister (PVC/PVdC/Al) 30 tabletti
EU/1/21/1588/044 blister (PVC/PVdC/Al) 98 tabletti
EU/1/21/1588/045 blister (PVC/PVdC/Al) 100 tabletti

EU/1/21/1588/046 blister (PVC/PVdC/Al) 14 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/047 blister (PVC/PVdC/Al) 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/048 blister (PVC/PVdC/Al) 30 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/049 blister (PVC/PVdC/Al) 50 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/050 blister (PVC/PVdC/Al) 90 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/051 blister (PVC/PVdC/Al) 98 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/21/1588/052 blister (PVC/PVdC/Al) 100 x 1 tabletti (üksikannus)

EU/1/21/1588/056 blister kalender (PVC/PVdC/Al) 14 tabletti
EU/1/21/1588/057 blister kalender (PVC/PVdC/Al) 28 tabletti
EU/1/21/1588/058 blister kalender (PVC/PVdC/Al) 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Rivaroxaban Viatris 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatriis 20 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatriis 20 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
20 MG 14 (1 X 14, 2 X 14 VÕI 7 X 14) TABLETIGA BLISTER KALENDERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatriis 20 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP JA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatrix 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

250 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/053 pudel (HDPE) 98 tabletti
EU/1/21/1588/054 pudel (HDPE) 100 tabletti
EU/1/21/1588/060 pudel (HDPE) 30 tabletti
EU/1/21/1588/064 pudel (HDPE) 250 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rivaroxaban Viartis 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
RAVI ALUSTUSPAKENDI VÄLISKARP (42 ÕHUKESSE POLÜMEERIKATTEGA
TABLETTI TUGEVUSEGA 15 MG JA 7 ÕHUKESSE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI
TUGEVUSEGA 20 MG) (sh SININE RAAM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatris 15 mg
Rivaroxaban Viatris 20 mg

õhukese polümeerikattega tabletid
rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga roosa kuni telliskivipunane õhukese polümeerikattega tablett 1., 2. ja 3. nädalaks sisaldab 15 mg rivaroksabaani.
Iga punakaspruun õhukese polümeerikattega tablett 4. nädalaks sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
49 õhukese polümeerikattega tabletti
42 tabletti 15 mg
7 tabletti 20 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Ravi alustuspakend

See alustuspakend on ravi esimeseks 4 nädalaks.

1. kuni 21 päev (1., 2. ja 3. nädal): üks 15 mg tablett kaks korda ööpäevas koos toiduga (üks 15 mg tablett hommikul ja õhtul).
Alates 22. päevast (4. nädal): üks 20 mg tablett üks kord ööpäevas (iga päev samal kellaajal) koos toiduga.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/055 blister (PVC/PVdC/Al) alustuspakend: 49 tabletti (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rivaroxaban Viartis 15 mg
Rivaroxaban Viartis 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**15 MG TABLETTIDE KARP (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivaroxaban Viatris 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga roosa kuni telliskivipunane õhukese polümeerikattega tablett 1., 2. ja 3. nädalaks sisaldab 15 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

42 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

1., 2. ja 3. nädal

See alustuspakend on ravi esimeseks 4 nädalaks.

1. kuni 21. päev: üks 15 mg tablett kaks korda ööpäevas koos toiduga (üks 15 mg tablett hommikul ja õhtul).

Ravi jätkamiseks külastage arsti.

Võtta koos toiduga.

Ravi algus

Alustamise kuupäev

1. NÄDAL, 2. NÄDAL, 3. NÄDAL

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/055 blister (PVC/PVdC/Al) alustuspakend: 49 tabletti (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rivaroxaban Viartis 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**20 MG TABLETTIDE KARP (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rivaroxaban Viatris 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

rivaroxabanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga punakaspruun õhukese polümeerikattega tablett 4. nädalaks sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

4. nädal

See alustuspakend on ravi esimeseks 4 nädalaks.

Alates 22. päevast: üks 20 mg tablett üks kord ööpäevas koos toiduga (iga päev samal kellaajal).

Ravi jätkamiseks külastage arsti.
Võtta koos toiduga.

Annuse muutus
Annuse muutmise kuupäev
4. NÄDAL

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1588/055 blister (PVC/PVdC/Al) alustuspakend: 49 tabletti (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rivaroxaban Viartis 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**RAVI ALUSTUSPAKENDI BLISTER (42 ÕHUKESSE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI
TUGEVUSEGA 15 MG)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatriis 15 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

päikese kujutis
kuu kujutis

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
RAVI ALUSTUSPAKENDI BLISTER (7 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI
TUGEVUSEGA 20 MG)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rivaroxaban Viatriis 20 mg tabletid
rivaroxabanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

22. päev, 23. päev, 24. päev, 25. päev, 26. päev, 27. päev, 28. päev

PATSIENDI HOIATUSKAART

Patsiendi hoiatuskaart

Viartis Limited

Rivaroxaban Viartis 2,5 mg (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märgitakse ruut)

Rivaroxaban Viartis 10 mg (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märgitakse ruut)

Rivaroxaban Viartis 15 mg (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märgitakse ruut)

Rivaroxaban Viartis 20 mg (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märgitakse ruut)

- ◆ **Kandke seda kaarti kogu aeg endaga kaasas.**
- ◆ **Näidake seda kaarti enne ravi alustamist igale arstile, sh hambaarstile.**

Mind ravitakse vere hüübimisvastase ravimiga **Rivaroxaban Viartis (rivaroksabaan)**

Nimi

Aadress

Sünniaeg

Kaal

Teised ravimid/haigused

Hädaolukorras palun teavitage:

Arsti nimi:

Arsti telefon:

Arsti kood:

Palun teavitage ka:

Nimi:

Telefon:

Seos selle inimesega:

Info tervishoiutöötajatele:

- ◆ INR-analüüs ei sobi Rivaroxaban Viartis'e antikoagulantse toime mõõtmiseks ja seetõttu ei tohi seda selleks otstarbeks kasutada.

Mida peaksin teadma ravimist **Rivaroxaban Viartis**?

- ◆ Rivaroxaban Viartis vedeldab verd ja takistab teil seeläbi ohtlike trombide teket.
- ◆ Ravimit Rivaroxaban Viartis peab võtma täpselt arsti juhiste järgi. Tagamaks optimaalset kaitset trombide vastu, **ärge jätke kunagi annust vahele.**
- ◆ Te ei tohi lõpetada Rivaroxaban Viartis'e võtmist ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata, sest see võib suurendada trombide tekkeriski.
- ◆ Enne Rivaroxaban Viartis'e võtmist rääkige oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- ◆ Enne kirurgilist protseduuri või mistahes sarnast meditsiinilist sekkumist öelge oma arstile, et kasutate ravimit Rivaroxaban Viartis.

Millal pean konsulteerima oma arstiga?

Kui võtate sellist verevedeldajat nagu Rivaroxaban Viatris, on tähtis teada selle võimalikke kõrvaltoimeid. Kõige sagedasem kõrvaltoime on veritsemine. Kui teate, et teil on normaalsest suurem veritsusohk, ärge alustage Rivaroxaban Viatris'e võtmist enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil esineb järgmisi haigusnähte või veritsussümptomeid:

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

Kuidas võtta ravimit Rivaroxaban Viatris?

- ◆ Tagamaks optimaalset kaitset, tuleb võtta Rivaroxaban Viatris'e
 - 2,5 mg tablette koos toiduga või ilma;
 - 10 mg tablette koos toiduga või ilma;
 - 15 mg tablette koos toiduga;
 - 20 mg tablette koos toiduga.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

TÄHTIS: Rivaroxaban Viatris'e pakendis on patsiendi hoiatuskaart, mis sisaldab olulist ohutusteavet. Kandke seda kaarti kogu aeg endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rivaroxaban Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Viatris'e võtmist
3. Kuidas Rivaroxaban Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivaroxaban Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivaroxaban Viatris ja milleks seda kasutatakse

Teile antakse Rivaroxaban Viatris't, sest

- teil on diagnoositud äge koronaarsündroom (seisundite rühm, kuhu kuuluvad südameinfarkt ja ebastabiilne stenokardia – tugev valu rindkeres) ning teie vereanalüüsis on südame seisundi teatud näitajate tasemed tõusnud.
Rivaroxaban Viatris vähendab täiskasvanutel järgmise südameinfarkti tekkeriski või südame- või veresoonehaigusest tingitud surmariski.
Rivaroxaban Viatris't ei anta ainukese ravimina. Teie arst palub teil võtta ka:
 - atsetüülsalitsüülhapet või
 - atsetüülsalitsüülhapet koos klopidoogreeli või tiklopidiiniga

või

- teil on diagnoositud suur trombi tekkerisk koronaararterite haiguse või perifeersetes arterites haigusest tekkinud sümptomite tõttu.
Rivaroxaban Viatris vähendab täiskasvanutel trombide (aterotromboolised sündmused) tekkeriski.
Rivaroxaban Viatris't ei anta teile ainukese ravimina, arst palub teil võtta ka atsetüülsalitsüülhapet.
Mõnel juhul, kui teile antakse Rivaroxaban Viatris't pärast jalas verevoolu taastamiseks tehtud kitsenenud või sulgunud arteri avamise protseduuri, võib arst teile määrata lisaks atsetüülsalitsüülhappele ka lühiajaliseks manustamiseks klopidoogreeli.

Rivaroxaban Viatris sisaldab toimeainena rivaroksabaani, mis 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 Viatris'e võtmist

Rivaroxaban Viatris't 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 äge koronaarsündroom ja teil oli eelnevalt ajus verejooks või tromb (insult);
- kui teil on koronaararterite haigus või perifeersetes arterites haigus ja teil on varem esinenud veritsust ajus (insult) või kui teil tekkis ummistus aju süvakudesid verrega varustavates väikestes arterites (lakunaarne ajuinfarkt) või kui teil tekkis viimase kuu jooksul ajus tromb (isheemiline mittelakunaarne ajuinfarkt);
- kui teil on maksahaigus, millega kaasneb suurem veritsusohu;
- kui te olete rase või imetate last.

Kui teil esineb ükskõik milline loetletud seisunditest, **ärge võtke Rivaroxaban Viatris't ja pöörduge oma arsti poole.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rivaroxaban Viatris'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rivaroxaban Viatris't ei tohi võtta koos teatud teiste vere hüübimist vähendavate ravimitega (nt prasugreel või tikagreel) vaid ainult atsetüülsalitsüülhappe ja klopidoogreeli/tiklopidiini.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivaroxaban Viatris

- kui teil on suurenenud veritsusohu, mis võib esineda järgmiste seisundite korral nagu:
 - raske neeruhaigus, sest neerufunktsioon võib mõjutada teie organismis toimiva ravimi kogust;
 - kui te võtate teisi vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin), kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist (vt lõik „Muud ravimid ja Rivaroxaban Viatris“);
 - veritsushaigus;
 - väga kõrge vererõhk, mis ei ole raviga kontrollitav;
 - mao- või soolehaigused, mis võivad põhjustada veritsuse tekkimist. Nt mao- või soolte põletik või söögitoru põletik, mis on tekkinud nt gastroösofageaalse reflukshaiguse (maohappe tagasivool söögitoru) tagajärjel või kasvavad mis paiknevad maos, soolestikus, suguelundites või kuseteedes;
 - silma võrkkesta veresoonte kahjustus (retinopaatia);
 - kopsuhaigus, mille korral bronhid on laienenud ja täidetud mäda (bronhektiis) või eelnevalt esinenud kopsuverejooks;
 - te olete vanem kui 75 aastat;
 - te kaalute alla 60 kg;
 - koronaararterite haigus raske sümptomaatilise südamepuudulikkusega;
- kui teil on südameklapi protees;
- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi häire, mis suurendab trombide tekkeriski). Teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

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

Kui te peate minema operatsioonile

- on väga oluline võtta Rivaroxaban Viatris'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 Viatris'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 Viatris'e 2,5 mg tablette **ei soovitata kasutada alla 18-aastastel isikutel**. Puudub piisav teave lastel ja noorukitel kasutamise kohta.

Muud ravimid ja Rivaroxaban Viatris

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, prasugreel ja tikagreloor (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“));
 - põletikuvastaseid ravimeid ja valuvaigisteid (nt naprokseen või atsetüülsalitsüülhape);
 - dronedarooni (südamerütmihäirete ravim);
 - teatud depressiooni ravimeid (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)).

Kui te kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Rivaroxaban Viatris'e võtmist **informeerige** sellest **oma arsti**, kuna Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris'e võtmist **informeerige** sellest **oma arsti**, kuna Rivaroxaban Viatris'e toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleb Rivaroxaban Viatris'ega ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Rivaroxaban Viatris't, kui te olete rase või imetate last. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris võib tekitada peeringlust (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 Viatris sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Rivaroxaban Viatris't võtta

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

Kui palju võtta

Soovitav annus on üks 2,5 mg tablett kaks korda ööpäevas. Võtke Rivaroxaban Viatris't iga päev enam-vähem samal kellaajal (nt üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul). Seda ravimit võib võtta koos toiduga või eraldi.

Kui teil on tervet tabletti raske neelata, küsige arstilt teavet Rivaroxaban Viatris'e teiste manustamisviiside kohta. Tableti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega. Vajadusel võib arst purustatud Rivaroxaban Viatris'e tableti manustada teile ka maosondi kaudu.

Rivaroxaban Viatris't ei anta teile ainukese ravimina.

Teie arst palub teil võtta ka atsetüülsalitsüülhapet. Kui teile määratakse Rivaroxaban Viatris pärast ägedat koronaarsündroomi, võib arst teil paluda võtta ka klopidooreli või tiklopidiini.

Kui teile antakse Rivaroxaban Viatris't pärast jalgade verevoolu taastamiseks tehtud kitsenenud või sulgunud arteri avamise protseduuri, võib arst teile määrata lisaks atsetüülsalitsüülhappele ka lühiajaliseks manustamiseks klopidooreli.

Teie arst ütleb, kui suures annuses neid võtta (tavaliselt 75...100 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas või 75...100 mg atsetüülsalitsüülhapet lisaks kas 75 mg klopidoorelile või standardsele tiklopidiini ööpäevasele annusele).

Millal alustada Rivaroxaban Viatris'e võtmist

Ägeda koronaarsündroomi järgset tuleb ravi Rivaroxaban Viatris'ega alustada võimalikult kiiresti pärast ägeda koronaarsündroomi stabiliseerumist – ajal, mil parenteraalne (süstitav) koagulatsioonivastane ravi tavaliselt lõpetatakse, kuid mitte varem kui 24 tundi pärast hospitaliseerimist.

Kui teil on diagnoositud koronaararterite haigus või perifeersete arterite haigus, ütleb arst teile, millal peate alustama ravi Rivaroxaban Viatris'ega.

Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

Kui te võtate Rivaroxaban Viatris't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Rivaroxaban Viatris't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui teil ununes annus võtta, võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te lõpetate Rivaroxaban Viatris'e võtmise

Võtke Rivaroxaban Viatris't korrapäraselt ja nii kaua, kui arst teile seda määrab.

Ärge lõpetage Rivaroxaban Viatrix'e võtmist enne oma arstiga konsulteerimata. Kui te lõpetate selle ravimi võtmise, võib teil suureneda järgmise südameinfarkti või insuldi tekkerisk või südame- või veresoontehaigusest tingitud surma tõenäosus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Rivaroxaban Viatrix põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Rivaroxaban Viatrix 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 nähud**
 - aju- või koljusisene veritsus (sümptomiteks võivad olla peavalu, nõrkus ühes kehapooles, oksendamine, krambihood, teadvusehäired, kaela jäikus. See on tõsine, viivitamatut meditsiinilist abi vajav seisund, pöörduge kohe arsti poole!);
 - pikaajaline või ülemäärane veritsemine;
 - eriline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu, seletamatu paistetus, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.

Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta ravi.
- **Raskete nahareaktsioonide nähud**
 - tugev edasi leviv nahalööve, villid või limaskestade kahjustused, nt suus või silmades (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).

Võimalike kõrvaltoimete loetelu

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada kahvatust, nõrkust või hingeldust;
- verejooks maos või soolestikus, veritsus kuse-suguteedest (sh veri uriinis ja rohke menstruaalverejooks), ninaverejooks, igemete veritsus;
- veritsus silmast (sh veritsus silmavalgetest);
- verejooks koesse või kehaõõnde (hematoom, verevalumid);
- verikõha;
- verejooks nahast või naha all;
- operatsioonijärgne verejooks;
- vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast;
- jäsemete turse;
- valu jäsemetes;
- neerufunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- palavik;
- kõhuvalu, seedehäired, halb enesetunne, kõhukinnisus, kõhulahtisus;
- madal vererõhk (sümptomiteks võivad olla pearinglus või minestamine püsti tõusmisel);
- üldine jõu ja energia vähenemine (nõrkus, väsimus), peavalu, pearinglus;

- lööve, sügelev nahk;
- vereanalüüsid võivad näidata mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

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

- 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;
- kiire südamerütm;
- suukuivus;
- nõgestõbi.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik, sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- paikne turse;
- verevalum (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)

- tugevast verejooksust põhjustatud neerupuudulikkus;
- verejooks neerus, millega võib kaasneda veri uriinis, mistõttu neerud ei saa korralikult töötada (antikoagulandiga seotud nefropaatia);
- pärast verejooksu tekkinud suurenenud rõhk jala- või käelihastes, mis põhjustab valu, paistetust, tundlikkuse muutumist, tundetust või paralüüsi (verejooksule järgnev suletusrõhusündroom).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rivaroxaban Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blistril või pudelil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Purustatud tabletid

Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 2 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivaroxaban Viatris sisaldab

- Toimeaine on rivaroksabaan. Iga tablett sisaldab 2,5 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:
tableti sisus: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, naatriumlaaurüülsulfaat, kollane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Rivaroxaban Viatris sisaldab laktoosi ja naatriumi“;
tableti polümeerikattes: polu(vinüülalkohol), makrogool (3350), talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Rivaroxaban Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Rivaroxaban Viatris'e 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on helekollased kuni kollased ümmargused kaksikkumerad kaldservaga õhukese polümeerikattega tabletid (läbimõõt 5,4 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „1“.

Pakendi suurused:

- blisterpakendid 10, 28, 56, 60, 100 või 196 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- üheannuseliste pakendite karbid 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1 või 90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- pudelites on 98, 100, 196 või 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
Hesse
61352
Saksamaa

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Ungari

Medis International (Bolatice)
Prumyslova 961/16
Bolatice
74723
Tšehhi

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

België/Belgique/Belgien

ViatriiTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ .s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Téel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 (0) 87 11600

Ísland

Icepharma hf

Símí: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

ViatriisTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis HealthcareKft

Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z. o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o .

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivaroxaban Viatris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

TÄHTIS: Rivaroxaban Viatris'e pakendis on patsiendi hoiatuskaart, mis sisaldab olulist ohutusteavet. Kandke seda kaarti kogu aeg endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rivaroxaban Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Viatris'e võtmist
3. Kuidas Rivaroxaban Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivaroxaban Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivaroxaban Viatris ja milleks seda kasutatakse

Rivaroxaban Viatris sisaldab toimeainena rivaroksabaani ja seda kasutatakse täiskasvanutel

- trombide tekkimise ärahoidmiseks veenides pärast puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamise operatsiooni. Teie arst on teile selle ravimi määranud, sest pärast operatsiooni on teil suurenenud risk trombide tekkeks;
- trombide raviks jalaveenides (süvaveenitromboos) ja kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia) ning trombide taastekkimise ennetamiseks jalgade ja/või kopsude veresoontes.

Rivaroxaban Viatris 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 Viatris'e võtmist

Rivaroxaban Viatris't ei tohi võtta

- kui olete rivaroksabaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui esineb ülemäärane veritsemine;
- kui teil on mõnes organis 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 veritsusohu;
- kui te olete rase või imetate last.

Kui teil esineb ükskõik milline loetletud seisunditest, **ärge võtke Rivaroxaban Viatris't ja pöörduge oma arsti poole.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rivaroxaban Viatris'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivaroxaban Viatris

- kui teil on suurenenud veritsusohu, mis võib esineda järgmiste seisundite korral nagu:
 - mõõdukas või raske neeruhaigus, sest neerufunktsioon võib mõjutada teie organismis toimiva ravimi kogust;
 - kui te võtate teisi vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin), kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist (vt lõik „Muud ravimid ja Rivaroxaban Viatris“);
 - veritsushaigus;
 - väga kõrge vererõhk, mis ei ole raviga kontrollitav;
 - mao või soolehaigused, mis võivad põhjustada veritsuse tekkimist. Nt mao- või soolte põletik või söögitoru põletik, mis on tekkinud nt gastroösofageaalse reflukshaiguse (maohappe tagasivool söögitoru) tagajärjel või kasvavad 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 tekkimise riski). 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 Viatris'e võtmist nõu oma arstiga. Arst otsustab, kas teid tuleks selle ravimiga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Kui te peate minema operatsioonile

- on väga oluline võtta Rivaroxaban Viatris'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 Viatris't täpselt sellel ajal, nagu arst on teile öelnud;
 - teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil esineb pärast anesteesia lõppu tundetust või nõrkust jalgades või probleemid soolestiku või põiega, sest vajalik on viivitamatu arstiabi.

Lapsed ja noorukid

Rivaroxaban Viatris'e 10 mg tablette ei soovitata kasutada alla 18-aastastel isikutel. Puudub piisav teave lastel ja noorukitel kasutamise kohta.

Muud ravimid ja Rivaroxaban Viatris

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 Viatris'e võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris'e võtmist informeerige sellest oma arsti, kuna Rivaroxaban Viatris'e toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleb Rivaroxaban Viatris'ega ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Rasedus ja imetamine

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

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Rivaroxaban Viatris't võtta

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

Kui palju võtta

- Trombide tekkimise ärahoidmiseks veenides pärast puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsiooni
Soovitav annus on üks Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris'e 10 mg üks kord ööpäevas.

Neelake tablett alla soovitatavalt koos veega.

Rivaroxaban Viatris't võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on tervet tabletti raske neelata, küsige arstilt teavet Rivaroxaban Viatris'e teiste manustamisviiside kohta. Tableti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega.

Vajadusel võib arst purustatud Rivaroxaban Viatri'se tableti manustada teile ka maosondi kaudu.

Millal Rivaroxaban Viatri'st võtta

Võtke iga päev üks tablett, kuni arst käsib teil lõpetada.

Püüdke tablett võtta iga päev samal kellaajal, et teil oleks seda kergem meeles pidada.

Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

Trombide tekkimise ärahoidmiseks veenides pärast puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsiooni: võtke esimene tablett 6...10 tundi pärast operatsiooni.

Kui teil on olnud suur puusalõikus, võtate te tablette tavaliselt 5 nädala vältel.

Kui teil on olnud suur põlvelõikus, võtate te tablette tavaliselt 2 nädala vältel.

Kui te võtate Rivaroxaban Viatri'st rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kui olete võtnud liiga palju Rivaroxaban Viatri'se tablette.

Rivaroxaban Viatri'se võtmine liiga suures koguses suurendab veritsusohu.

Kui te unustate Rivaroxaban Viatri'st 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 tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rivaroxaban Viatri'se võtmise

Ärge lõpetage Rivaroxaban Viatri'se võtmist enne oma arstiga konsulteerimata, sest Rivaroxaban Viatri's 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 Viatri's põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Rivaroxaban Viatri's 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 nähud

- aju- või koljusisene veritsus (sümptomiteks võivad olla peavalu, nõrkus ühes kehapooles, oksendamine, krampihood, teadvusehäired, kaela jäikus. See on tõsine, viivitamatut meditsiinilist abi vajav seisund, pöörduge kohe arsti poole!);
- pikaajaline või ülemäärane veritsemine;
- eriline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu, seletamatu paistetus, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.

Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta ravi.

• Raskete nahareaktsioonide nähud

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

Võimalike kõrvaltoimete loetelu

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada kahvatust, nõrkust või hingeldust;
- verejooks maos või soolestikus, veritsus kuse-suguteedest (sh veri uriinis ja rohke menstruaalverejooks), ninaverejooks, igemete veritsus;
- veritsus silmast (sh veritsus silmavalgetest);
- verejooks koesse või kehaõõnde (hematoom, verevalumid);
- verikõha;
- verejooks nahast või naha all;
- operatsioonijärgne verejooks;
- vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast;
- jäsemete turse;
- valu jäsemetes;
- neerufunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- palavik;
- kõhuvalu, seedehäired, halb enesetunne, kõhukinnisus, kõhulahtisus;
- madal vererõhk (sümptomiteks võivad olla pearinglus või minestamine püsti tõusmisel);
- üldine jõu ja energia vähenemine (nõrkus, väsimus), peavalu, pearinglus;
- lööve, sügelev nahk;
- vereanalüüsid võivad näidata mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

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

- 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);
- lokaalne paistetus;
- verevalum (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)

- 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 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 Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blistril või pudelil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Purustatud tabletid

Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 2 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivaroxaban Viatris sisaldab

- Toimeaine on rivaroksabaan. Iga tablett sisaldab 10 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:
tableti sisus: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, naatriumlaurüülsulfaat, magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Rivaroxaban Viatris sisaldab laktoosi ja naatriumi“;
tableti polümeerikattes: makrogool (3350), polu(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172).

e

Kuidas Rivaroxaban Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Rivaroxaban Viatris'e 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on heleroosad kuni roosad ümmargused kaksikkumerad kaldservaga õhukese polümeerikattega tabletid (läbimõõt 5,4 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „2“.

Pakendi suurused:

- blisterpakendid 5, 10, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- üheannuseliste blisterpakendite karbid 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 98 × 1 või 100 × 1 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- pudelites on 98, 100 või 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
Hesse
61352
Saksamaa

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom
H-2900
Ungari

Medis International (Bolatice)
Prumyslova 961/16
Bolatice
74723
Tšehhi

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

België/Belgique/Belgien

ViatrixTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ .s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France**Lietuva**

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

ViatrixTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatrix HealthcareKft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatis Santé
Téel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 (0) 87 11600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatis d.o.o .
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatis Oy Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatis AB
Tel: + 46 8 630 19 00

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivaroxaban Viatris 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid Rivaroxaban Viatris 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

TÄHTIS: Rivaroxaban Viatris'e pakendis on patsiendi hoiatuskaart, mis sisaldab olulist ohutusteavet. Kandke seda kaarti kogu aeg endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rivaroxaban Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Viatris'e võtmist
3. Kuidas Rivaroxaban Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivaroxaban Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivaroxaban Viatris ja milleks seda kasutatakse

Rivaroxaban Viatris sisaldab toimeainena rivaroksabaani.

Rivaroxaban Viatris't kasutatakse täiskasvanutel:

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

Rivaroxaban Viatris't kasutatakse lastel ja alla 18-aastastel noorukitel kehakaaluga ≥ 30 kg:

- trombide raviks ja nende taastekkimise ennetamiseks veenides või kopsuveresoontes pärast vähemalt 5-päevast ravi tromboosivastaste süstitavate ravimitega.

Rivaroxaban Viatris 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 Viatris'e võtmist

Rivaroxaban Viatris't 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 veritsusohu;
- kui te olete rase või imetate last.

Kui teil esineb ükskõik milline loetletud seisunditest, **ärge võtke Rivaroxaban Viatris't ja pöörduge oma arsti poole.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rivaroxaban Viatris'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivaroxaban Viatris

- kui teil on suurenenud veritsusohk, 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 Viatris“);
 - 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 kasvavad 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 Viatris'e võtmist nõu oma arstiga. Arst otsustab, kas teid tuleks selle ravimiga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Kui te peate minema operatsioonile

- on väga oluline võtta Rivaroxaban Viatris'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 Viatris'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 Viatris'e tablette **ei soovitata kasutada lastel kehakaaluga alla 30 kg.**

Puudub piisav teave lastel ja noorukitel Rivaroxaban Viatris'e kasutamise kohta täiskasvanute näidustustel.

Muud ravimid ja Rivaroxaban Viatris

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 Viatris'e võtmist **informeerige sellest oma arsti**, kuna Rivaroxaban Viatris'e 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 Viatris'e võtmist **informeerige sellest oma arsti**, kuna Rivaroxaban Viatris'e toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleb Rivaroxaban Viatris'ega ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Rasedus ja imetamine

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

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Rivaroxaban Viatris't võtta

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

Võtke Rivaroxaban Viatris't koos toiduga.

Neelake tabletti/tabletid alla soovitatavalt koos veega.

Kui teil on tervet tabletti raske neelata, küsige arstilt teavet Rivaroxaban Viatris'e teiste manustamisviiside kohta. Tableti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast sel viisil ravimi manustamist tuleb kohe süüa.

Vajadusel võib arst purustatud Rivaroxaban Viatris'e tableti manustada teile ka maosondi kaudu.

Kui palju võtta

- Täiskasvanud

- Trombide tekke ennetamiseks ajus (insult) ja teie keha teistes veresoontes
Soovitatav annus on üks Rivaroxaban Viatris'e 20 mg tablett üks kord ööpäevas.
Kui teil on neeruprobleemid, võidakse annust vähendada ühe Rivaroxaban Viatris'e 15 mg tabletti üks kord ööpäevas.
Kui te vajate protseduuri, millega ravitakse südame ummistunud veresooni (seda nimetatakse perkutaanseks koronaarinterventsiooniks koos stendi paigaldamisega), on vähesel hulgal kogemusi, kus annust vähendatakse ühe 15 mg Rivaroxaban Viatris'e tabletti üks kord ööpäevas (või ühe 10 mg Rivaroxaban Viatris'e tabletti üks kord ööpäevas juhul, kui teie neerud ei tööta korralikult), lisaks teisele vere hüübimist vähendavale ravimile, nt klopidoogreel.
- Trombide raviks jalaveenides ja kopsuveresoontes ning trombide taastekke ennetamiseks
Soovitatav annus on üks Rivaroxaban Viatris'e 15 mg tablett kaks korda ööpäevas esimesel kolmel nädalal. Pärast kolme nädala möödumist on soovitatav annus üks Rivaroxaban Viatris'e 20 mg tablett üks kord ööpäevas.
Pärast vähemalt 6-kuulist trombivastast ravi võib arst otsustada jätkata ravi kas ühe 10 mg tabletiga üks kord ööpäevas või ühe 20 mg tabletiga üks kord ööpäevas.
Kui teil on neeruprobleemid ja te võtate ühe Rivaroxaban Viatris'e 20 mg tableti üks kord ööpäevas, võib arst otsustada vähendada annust esimese kolme nädala möödumisel ühe Rivaroxaban Viatris'e 15 mg tabletti üks kord ööpäevas, juhul kui veritsusohk on suurem kui uue trombi tekkimise oht.

Lapsed ja noorukid

Rivaroxaban Viatris'e annus oleneb kehakaalust ja selle arvutab arst.

- Soovitatav annus lastele ja noorukitele **kehakaaluga 30 kg kuni 50 kg** on üks **Rivaroxaban Viatris'e 15 mg** tablett üks kord ööpäevas.
- Soovitatav annus lastele ja noorukitele **kehakaaluga 50 kg ja rohkem** on üks **Rivaroxaban Viatris'e 20 mg** tablett üks kord ööpäevas.

Võtke Rivaroxaban Viatris'e annus koos joogiga (nt vee või mahlaga) söögi ajal. Võtke tablette iga päev enam-vähem samal kellaajal. Ravimi võtmise meelestpidamiseks võite seadistada vastava meeldetuletuse.

Lapsevanem või hooldaja peab jälgima, et kogu annus on võetud.

Kuna Rivaroxaban Viatris'e annus põhineb kehakaalul, on oluline käia kokku lepitud arstivisiitidel, sest kehakaalu muutumisel tuleb annust kohandada.

Mitte kunagi ei tohi Rivaroxaban Viatris'e annust ise muuta, vajaduse korral teeb seda arst.

Tabletti ei tohi annuse jagamiseks poolitada. Kui on vaja manustada väiksem annus, kasutage suukaudse suspensiooni jaoks teisi ravimvorme, nt graanuleid.

Lastel ja noorukitel, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, kasutage suukaudse suspensiooni jaoks teisi ravimvorme, nt graanuleid.

Kui suukaudne suspensioon ei ole saadaval, võib Rivaroxaban Viatris'e tableti vahetult enne manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast selle segu manustamist tuleb kohe süüa. Vajadusel võib arst purustatud Rivaroxaban Viatris'e tableti manustada ka maosondi kaudu.

Kui te sülitate/öögite annuse välja või oksendate

- vähem kui 30 minutit pärast Rivaroxaban Viatris'e võtmist, siis võtke uus annus;
- enam kui 30 minutit pärast Rivaroxaban Viatris'e võtmist, siis **ärge** võtke uut annust. Sellisel juhul võtke Rivaroxaban Viatris'e järgmine annus tavalisel ajal.

Juhul, kui pärast Rivaroxaban Viatris'e annuse võtmist sülitatakse/öögitakse see korduvalt välja või oksendatakse, võtke ühendust oma arstiga.

Millal Rivaroxaban Viatris't võtta

Võtke tabletti iga päev, kuni arst käsib teil lõpetada.

Püüdke tabletti võtta iga päev samal kellaaajal, et teil oleks seda kergem meeles pidada.

Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

Takistamaks verehüüvete teket ajus (insult) ja keha teistes veresoontes:

Kui teie normaalse südamerütmi taastamiseks on vajalik teostada kardioversiooni, siis võtke Rivaroxaban Viatris't arsti poolt määratud aegadel.

Kui te unustate Rivaroxaban Viatris't võtta

Täiskasvanud, lapsed ja noorukid

- Kui te võtate ühe 20 mg tableti või ühe 15 mg tableti **üks kord** ööpäevas ja teil ununes annus võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke ununenud annuse korvamiseks samal päeval üle ühe tableti. Võtke järgmine tablett järgmisel päeval ja seejärel jätkake ühe tableti võtmist üks kord päevas nagu tavaliselt.

Täiskasvanud

- Kui te võtate ühe 15 mg tableti **kaks korda** ööpäevas ja teil ununes annus võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke ühel päeval rohkem kui kaks 15 mg tabletti. Kui te unustate annuse võtta, võite korraga võtta kaks 15 mg tabletti, et saada ühe päeva jooksul kokku kaks tabletti (30 mg). Järgmisel päeval jätkake ühe 15 mg tableti võtmisega kaks korda ööpäevas.

Kui te võtate Rivaroxaban Viatris't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te lõpetate Rivaroxaban Viatris'e võtmise

Ärge lõpetage Rivaroxaban Viatris'e võtmist enne oma arstiga konsulteerimata, sest Rivaroxaban Viatris ravib ja hoiab ära tõsiseid seisundeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Rivaroxaban Viatris põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Rivaroxaban Viatris 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 või lapsel tekib mõni allpool loetletud kõrvaltoimetest:

• Veritsuse nähud

- aju- või koljusisene veritsus (sümptomiteks võivad olla peavalu, nõrkus ühes kehapooles, oksendamine, krambihood, teadvusehäired, kaela jäikus. See on tõsine, viivitamatut meditsiinilist abi vajav seisund, pöörduge kohe arsti poole!);
- pikaajaline või ülemäärane veritsemine;
- eriline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu, seletamatu paistetus, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.

Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta ravi.

• Raskete nahareaktsioonide nähud

- tugev edasi leviv nahalööve, villid või limaskestade kahjustused, nt suus või silmades (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 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 ühel inimesel 1000-st)

- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- paikne turse;
- verevalum (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)

- 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).

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Üldiselt sarnanevad Rivaroxaban Viatris'ega 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 Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blistril või pudelil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Purustatud tabletid

Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 2 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivaroxaban Viatris sisaldab

- Toimeaine on rivaroksabaan. Iga tablett sisaldab 15 mg või 20 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:
tableti sisus: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, naatriumlaurüülsulfaat, magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Rivaroxaban Viatris sisaldab laktoosi ja naatriumi“;

tableti polümeerikattes: makrogool (3350), polu(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Rivaroxaban Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Rivaroxaban Viatris'e 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on roosad kuni telliskivipunased ümmargused kaksikkumerad kaldservaga õhukese polümeerikattega tabletid (läbimõõt 6,4 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „3“.

Pakendi suurused:

- blisterpakendid 14, 28, 30, 42, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- üheannuseliste pakendite karbid 14×1 , 28×1 , 30×1 , 42×1 , 50×1 , 98×1 või 100×1 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- pudelites on 30, 98, 100 või 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Rivaroxaban Viatris'e 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on punakaspruunid ümmargused kaksikkumerad kaldservaga tabletid (läbimõõt 7,0 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „4“.

Pakendi suurused:

- blisterpakendid 14, 28, 30, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- üheannuseliste pakendite karbid 14×1 , 28×1 , 30×1 , 50×1 , 90×1 , 98×1 või 100×1 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- pudelites on 30, 98, 100 või 250 õhukese polümeerikattega tabletti;
- kalenderpakendid 14, 28 või 98 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
Hesse
61352
Saksamaa

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Ungari

Medis International (Bolatic)
Prumyslova 961/16
Bolatic
74723
Tšehhi

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

België/Belgique/Belgien

ViatriiTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ .s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Téel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 (0) 87 11600

Ísland

Icepharma hf

Símí: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

ViatriisTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis HealthcareKft

Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z. o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o .

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rivaroxaban Viatris 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid Rivaroxaban Viatris 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravi alustuspakend

Lastel mitte kasutada
rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

TÄHTIS: Rivaroxaban Viatris'e pakendis on patsiendi hoiatuskaart, mis sisaldab olulist ohutusteavet. Kandke seda kaarti kogu aeg endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rivaroxaban Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rivaroxaban Viatris'e võtmist
3. Kuidas Rivaroxaban Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rivaroxaban Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rivaroxaban Viatris ja milleks seda kasutatakse

Rivaroxaban Viatris sisaldab toimeainena rivaroksabaani ja seda kasutatakse täiskasvanutel:

- trombide raviks jalaveenides (süvaveenitromboos) ja kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia) ning trombide taastekkimise ennetamiseks jalgade ja/või kopsude veresoontes.

Rivaroxaban Viatris 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 Viatris'e võtmist

Rivaroxaban Viatris't ei tohi võtta

- kui olete rivaroksabaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb ülemäärane veritsemine;
- kui teil on mõnes organis haigus või seisund, mis suurendab tõsise 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 veritsusohu;
- kui te olete rase või imetate last.

Kui teil esineb ükskõik milline loetletud seisunditest, **ärge võtke Rivaroxaban Viatris't ja pöörduge oma arsti poole.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rivaroxaban Viatris'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Rivaroxaban Viatris

- kui teil on suurenenud veritsusohu, mis võib esineda järgmiste seisundite korral nagu:
 - raske neeruhaigus, sest neerufunktsioon võib mõjutada teie organismis toimiva ravimi kogust;
 - kui te võtate teisi vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, apiksabaan või hepariin), kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist (vt lõik „Muud ravimid ja Rivaroxaban Viatris“);
 - 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 kasvavad 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 Viatris'e võtmist nõu oma arstiga. Arst otsustab, kas teid tuleks selle ravimiga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Kui te peate minema operatsioonile

- on väga oluline võtta Rivaroxaban Viatris'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 Viatris'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 Viatris'e alustuspakendit **ei soovitata kasutada alla 18-aastastel isikutel**, sest see on mõeldud ravi alustamiseks täiskasvanud patsientidel ega sobi lastel või noorukitel kasutamiseks.

Muud ravimid ja Rivaroxaban Viatris

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 Viatris'e võtmist **informeerige** sellest **oma arsti**, kuna Rivaroxaban Viatris'e toime võib suureneda. Arst otsustab, kas teid tuleb selle ravimiga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida. Kui teie arst arvab, et teil on suurenenud risk mao- või soolehaavandite tekkeks, võib ta teile määrata ka ennetava haavandite ravi.

- **Kui te võtate**

- teatud epilepsiaravimeid (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal);
- ravimtaime naistepuna (*Hypericum perforatum*) depressiooni raviks;
- antibiootikumi rifampitsiin.

Kui te kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Rivaroxaban Viatris'e võtmist **informeerige** sellest **oma arsti**, kuna Rivaroxaban Viatris'e toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleb Rivaroxaban Viatris'ega ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

Rasedus ja imetamine

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

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Rivaroxaban Viatris't võtta

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

Võtke Rivaroxaban Viatris't koos toiduga.
Neelake tabletid alla soovitatavalt koos veega.

Kui teil on tervet tabletti raske neelata, küsige arstilt teavet Rivaroxaban Viatris'e teiste manustamisviiside kohta. Tableti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast sel viisil ravimi manustamist tuleb kohe süüa. Vajadusel võib arst purustatud Rivaroxaban Viatris'e tableti manustada teile ka maosondi kaudu.

Kui palju võtta

Soovitatav annus on üks Rivaroxaban Viatris'e 15 mg tablett kaks korda ööpäevas esimesel kolmel nädalal. Pärast kolme nädala möödumist on soovitatav annus üks Rivaroxaban Viatris'e 20 mg tablett üks kord ööpäevas.

See Rivaroxaban Viatris'e 15 mg ja 20 mg ravi alustuspakend on mõeldud ravi esimeseks neljaks nädalaks.

Pärast selle pakendi lõpetamist jätkub teie ravi vastavalt arsti soovitusel Rivaroxaban Viatris'e 20 mg-ga üks kord ööpäevas.

Kui teil on neeruprobleemid võib arst otsustada vähendada annust esimese kolme nädala möödumisel ühe Rivaroxaban Viatris'e 15 mg tableti üks kord ööpäevas, juhul kui veritsusohu on suurem kui uue trombi tekkimise oht.

Millal Rivaroxaban Viatris't võtta

Võtke tabletti iga päev, kuni arst käsib teil lõpetada.

Püüdke tabletti võtta iga päev samal kellaajal, et teil oleks seda kergem meele pidada.

Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

Kui te võtate Rivaroxaban Viatris't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Rivaroxaban Viatris't võtta

- Kui te võtate ühe 15 mg tableti kaks korda ööpäevas ja teil ununes annus võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke ühel päeval rohkem kui kaks 15 mg tabletti. Kui te unustate annuse võtta, võite korraga võtta kaks 15 mg tabletti, et saada ühe päeva jooksul kokku kaks tabletti (30 mg). Järgmisel päeval jätkake ühe 15 mg tableti võtmisega kaks korda ööpäevas.
- Kui te võtate ühe 20 mg tableti üks kord ööpäevas ja teil ununes annus võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke ununenud annuse korvamiseks samal päeval üle ühe tableti. Võtke järgmine tablett järgmisel päeval ja seejärel jätkake ühe tableti võtmist üks kord päevas nagu tavaliselt.

Kui te lõpetate Rivaroxaban Viatris'e võtmise

Ärge lõpetage Rivaroxaban Viatris'e võtmist enne oma arstiga konsulteerimata, sest Rivaroxaban Viatris ravib ja hoiab ära tõsiseid seisundeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Rivaroxaban Viatris põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Rivaroxaban Viatris 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 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 paistetis, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta ravi.
- **Raskete nahareaktsioonide nähud**
 - tugev edasi leviv nahalööve, villid või limaskestade kahjustused, nt suus või silmades (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).

Võimalike kõrvaltoimete loetelu

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada kahvatust, nõrkust või hingeldust;
- verejooks maos või soolestikus, veritsus kuse-suguteedest (sh veri uriinis ja rohke menstruaalverejooks), ninaverejooks, igemete veritsus;
- veritsus silmast (sh veritsus silmavalgetest);
- verejooks koesse või kehaõõnde (hematoom, verevalumid);
- verikõha;
- verejooks nahast või naha all;
- operatsioonijärgne verejooks;
- vere või vedeliku immitsemine operatsioonihaavast;
- jäsemete turse;
- valu jäsemetes;
- neerufunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- palavik;
- kõhuvalu, seedehäired, halb enesetunne, kõhukinnisus, kõhulahtisus;
- madal vererõhk (sümptomiteks võivad olla pearinglus või minestamine püsti tõusmisel);
- üldine jõu ja energia vähenemine (nõrkus, väsimus), peavalu, pearinglus;
- lööve, sügelev nahk;
- vereanalüüsid võivad näidata mõnede maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

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

- 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 ühel inimesel 1000-st)

- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- paikne turse;
- verevalum (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)

- 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 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 Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blistril või pudelil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Purustatud tabletid

Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 2 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rivaroxaban Viatris sisaldab

- Toimeaine on rivaroksabaan. Iga tablett sisaldab vastavalt 15 mg või 20 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:
tableti sisus: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, naatriumlaurüülsulfaat, magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Rivaroxaban Viatris sisaldab laktoosi ja naatriumi“;
tableti polümeerikattes: polu(vinüülalkohol), makrogool (3350), talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Rivaroxaban Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Rivaroxaban Viatris'e 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on roosad kuni telliskivipunased ümmargused kaksikkumerad kaldservaga tabletid (läbimõõt 6,4 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „3“.

Rivaroxaban Viatris'e 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on punakaspruunid ümmargused kaksikkumerad kaldservaga tabletid (läbimõõt 7,0 mm), mille ühel küljel on „RX“ ja teisel küljel „4“.

Ravi alustuspakend neljaks esimeseks nädalaks: iga pakend 49 õhukese polümeerikattega tabletiga neljaks esimeseks ravinädalaks sisaldab:

ühte karpi, milles on 42 õhukese polümeerikattega tabletti 15 mg rivaroksabaaniga (kolm blisterpakendit 14 × 15 mg tablettidega, millel on päikese ja kuu kujutised) ja ühte karpi, milles on

7 õhukese polümeerikattega tabletti 20 mg rivaroksabaaniga (millele on märgitud 22. päev, 23. päev, 24. päev, 25. päev, 26. päev, 27. päev, 28. päev).

Müügiloa hoidja

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
Hesse
61352
Saksamaa

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Ungari

Medis International (Bolatice)
Prumyslova 961/16
Bolatice
74723
Tšehhi

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

België/Belgique/Belgien

ViatriTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

ViatriTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ .s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatri HealthcareKft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Norge

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España
Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatriis Santé
Téel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatriis Limited
Tel: +353 (0) 87 11600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

Viatriis AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatriis Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatriis d.o.o .
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatriis Oy Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatriis AB
Tel: + 46 8 630 19 00