

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

### Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 33,92 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Helekollased, ümmargused, kaksikkumerad tabletid (läbimõõt 6 mm, kumeruse raadius 9 mm), mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel „2,5“ ning kolmnurk.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Xarelto, 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).

Xarelto, koosmanustatuna atsetüülsalitsüülhappega, on näidustatud aterotrombootiliste juhtude ennetamiseks koronaararterite haigusega või sümptomaatilise perifeersete arterite 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 Xareltot annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas, peavad lisaks võtma ööpäevas kas 75...100 mg atsetüülsalitsüülhapet (*acetylsalicylic acid*, ASA) või 75...100 mg ASA-t koos kas 75 mg klopidoogreeliga ööpäevas või tiklopidiiniga standardses ööpäevases annuses.

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

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

Patsiendid, kes võtavad Xareltot 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 Xarelto annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas olenevalt haigusjuhust või protseduuri tüübist ja tromboosivastast raviskeemist.

Xarelto (2,5 mg kaks korda ööpäevas) ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis kaksikantiagregantraviga on uuritud järgmistel patsientidel:

- hiljutise ÄKS-iga patsientidel kombinatsioonis ASA ning klopidooreli/tiklopidiiniga (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 võtmise jätkamine jääb vahele, peab patsient võtma tavalise annuse järgmisel planeeritud tableti võtmise ajal. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust kahekordistada.

*Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) Xareltole*

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

*Üleminek Xareltole K-vitamiini antagonistidele (VKA)*

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

Patsientidele, kes lähevad Xareltole 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 Xarelto kui ka VKA-d, ei tohi INR-i määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Xarelto annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Xarelto järgmise annuse võtmist. Kui Xarelto võtmise lõpetamine on lõpetatud, võib INR-i usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

*Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Xareltole*

Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Xarelto 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 Xareltole parenteraalsetele antikoagulantidele*

Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Xarelto 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 Xarelto 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*

Xarelto on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusohu, 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 veritsemisohu 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*

Xarelto 2,5 mg tablettide ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud.

Vastavad andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Xarelto 2,5 mg tablette alla 18-aastastel lastel kasutada.

### Manustamisviis

Xarelto 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 Xarelto tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega.

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

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes 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 vaariks; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonekonna häired.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, daltepariin jne), hepariini derivaatide (fondapariinuks jne), suukaudsete antikoagulantidega (varfariin, dabigatraneteksilaat, 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 Xarelto 2,5 mg kaks korda ööpäevas manustatava annuse ohutust ja efektiivsust uuritud kombinatsioonis järgmiste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega: ainult ASA või ASA kombinatsioonis klopidogreeli/tiklopidiiniga.

KAH-iga/PAH-iga patsientidel, kellel on kõrge isheemiliste tüsistuste tekkerisk, on Xarelto 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 Xarelto 2,5 mg kaks korda ööpäevas manustatava annuse efektiivsust ja ohutust uuritud kombinatsioonis antiagregandi ASA monoteeraapiaga või ASA kasutamisega samaaegselt klopidogreeli lühiajalise kasutamisega. Kaksikantiagregantravi klopidogreeliga, kui see on vajalik, peab olema lühiajaline, pikaajalist ravi kaksikantiagregantidega tuleb vältida (vt lõik 5.1).

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

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav tavapärane antikoagulatsioonravi kliiniline jälgimine.

##### Verejooksu risk

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

Kliinilistes uuringutes pikaajalise rivaroksabaaniga ravi kombineerimisel ühe või kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga esines sagedamini limaskesta veritsusi (nt nina-, igemete-, seedetraktiveritsus; urogenitaalne, sh ebataoline 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 Xareltot 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 suurened (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15...29 ml/min, tuleb Xareltot 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 Xareltot kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

### Koostoime teiste ravimitega

Xareltot 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 Xarelto 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.

Xareltot tuleb kasutada ettevaatusega ÄKS-iga ja KAH-iga/PAH-iga patsientidel:

- vanuses  $\geq 75$  aastat, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidooreeliga 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 klopidooreeliga 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). Xarelto ohutust ja efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et Xarelto tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Xareltoga 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

Xarelto 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 kaksikantiagregantravi saavatel patsientidel tuleb vältida ravi Xarelto 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 Xarelto 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 veritsusriski vähendamiseks, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleb läbi viia ajal, millal rivaroksabaani antikoagulantne toime on eeldatavalt nõrk (vt lõik 5.2). 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 Xarelto 2,5 mg võtmine võimalusel peatada vähemalt 12 tundi enne sekkumist, arsti kliinilise hinnangu alusel. Kui patsienti ootab ees plaaniline operatsioon ja trombotsüütide agregatsiooni takistavat toimet ei soovita, tuleb trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite manustamine katkestada vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhistele.

Kui protseduuri ei ole võimalik edasi lükata, tuleb suurenenud veritsemisohtu hinnata võrdluses sekkumisvajaduse pakilisusega.

Xarelto 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 suurenedada (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 abiainetega kohta

Xarelto 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 ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

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

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

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja  $C_{max}$ -i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutada oluliseks kõrge riskiga patsientidel.

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja  $C_{max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja  $C_{max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

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



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

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

#### Antikoagulandid

Pärast enoksapariini (40 mg üksikannus) manustamist koos rivaroksabaaniga (10 mg üksikannus) täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa toimele ilma ühegi lisatoimeta hüübimisanalüüsidele (PT, aPTT). Enoksapariin ei mõjutanud rivaroksabaani farmakokineetikat.

Suurenenud veritsusohu tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente ravitakse samaaegselt mõnede teiste antikoagulantidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

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

Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt 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 suurenda verejooksu risk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele.

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

#### Varfariin

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

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

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

Kui soovitakse analüüsida varfariini farmakodünaamilisi toimeid üleminekuperioodil, saab kasutada INR-i mõõtmist rivaroksabaani C<sub>trough</sub> ajal (24 tundi pärast rivaroksabaani võtmist), sest rivaroksabaan mõjutab seda testi sellel ajal minimaalselt.

Farmakokineetilist koostoimet varfariini ja rivaroksabaani vahel ei täheldatud.

#### CYP3A4 indutseerijad

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

#### Teised samaaegsed ravid

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

#### Laboratoorsed näitajad

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

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

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

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

Xarelto mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud süngoopi (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 koguanus ja maksimaalne ravi kestus III faasi uuringutes täiskasvanutel ja lastel**

Näidustus	Patsientide arv*	Ööpäevane koguanus	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 klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	18 244	5 mg koosmanustatuna ASA-ga või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna ASA-ga	42 kuud

\*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani

\*\* Uuringust VOYAGER PAD

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

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

Näidustus	Mis tahes verejooks	Aneemia
VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende taastekke ennetamine	23% patsientidest	1,6% patsientidest
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	39,5% patsientidest	4,6% patsientidest
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel	28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ÄKS-i järgselt	22 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	1,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	6,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	0,15 juhtu 100 patsiendiaasta** kohta
	8,38 juhtu 100 patsiendiaasta kohta <sup>#</sup>	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 Xarelto 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
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu suurenemine) <sup>A</sup> , trombotsütopeenia			
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, süngoop			
<b>Silma kahjustused</b>				
Silma hemorraagia (k.a konjunktivi hemorraagia)				
<b>Südame häired</b>				
	Tahhükardia			
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
Hüpotensioon, hematoom				
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>				
Ninaverejooks, verikõha			Eosinofiilne pneumoonia	
<b>Seedetrakti häired</b>				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus <sup>A</sup> , kõhulahtisus, oksendamine <sup>A</sup>	Suukuivus			
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>				
Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini sisalduse suurenemine, vere leelisfosfataasi	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine (koos samaaegse		

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

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

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 rivaroksabaani 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 määrast või ulatusest (vt lõik 4.9 „Veritsuse kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskesta verejookse (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kusetee, 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. Xarelto 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 müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

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

Rivaroksabaani üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda 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 aminokapronhappe ja aprotiniini rivaroksabaaniga samaaegse kasutamise kohta. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest rivaroksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsiv, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (*prothrombin time*, PT) sõltuvalt annusest ja on tihedalt seotud kontsentratsiooni tasemetega plasmas (r-väärtus on 0,98), kui analüüsimisel kasutatakse Neoplastini. Muud reaktiivid annaksid teised tulemused. PT lugem tuleb võtta sekundites, sest INR on kalibreeritud ja valideeritud ainult kumariinide jaoks ning seda ei saa kasutada ühegi teise antikoagulandi jaoks.

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 hüübimisnäitajaid, kuid kliinilise näidustuse korral saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega (vt lõik 5.2).



## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### ÄKS

Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani efektiivsuse demonstreerimiseks kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti (MI) või insuldi ennetamisel hiljutise ÄKS-iga (ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt [STEMI], ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkt [NSTEMI] või ebastabiilne stenokardia) uuritavatel. Olulises topeltpimedas uuringus ATLAS ACS 2 TIMI 51 randomiseeriti 15 526 patsienti suhtes 1:1:1 ühte kolmest ravirühmast: 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 (ASA) või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga aterotrombootiliste sündmuste ennetamiseks täiskasvanud patsientidel kardiospetsiifiliste biomarkerite kõrgenemisega kulgenud ÄKS-i järgselt.

Platseeboga võrrelduna vähendas rivaroksabaan märkimisväärselt kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või insuldi esmast liitumusunäitajat. Kasu ilmnes varakult ning oli tingitud kardiovaskulaarse surma ja müokardiinfarkti vähenemisest; ravitoime oli püsiv ja kestis kogu raviperioodi vältel (vt tabel 4 ja joonis 1). Märkimisväärselt vähenes ka esimene sekundaarne tulemusnäitaja (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**

<b>Uuringu populatsioon</b>	<b>Hiljutise ägeda koronaarsündroomiga patsiendid <sup>a)</sup></b>	
<b>Raviannus</b>	<b>Rivaroksabaan 2,5 mg kaks korda ööpäevas, N = 5114 n (%) Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI) p-väärtus <sup>b)</sup></b>	<b>Platseebo N = 5113 n (%)</b>
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 astak testi 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 <sup>a)</sup>	
Raviannus	Rivaroksabaan 2,5 mg kaks korda ööpäevas N = 3114 n (%) HR (95% CI) p-väärtus <sup>b)</sup>	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; logaritmiline astaktest p-väärtus

\*\* nominaalselt oluline

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

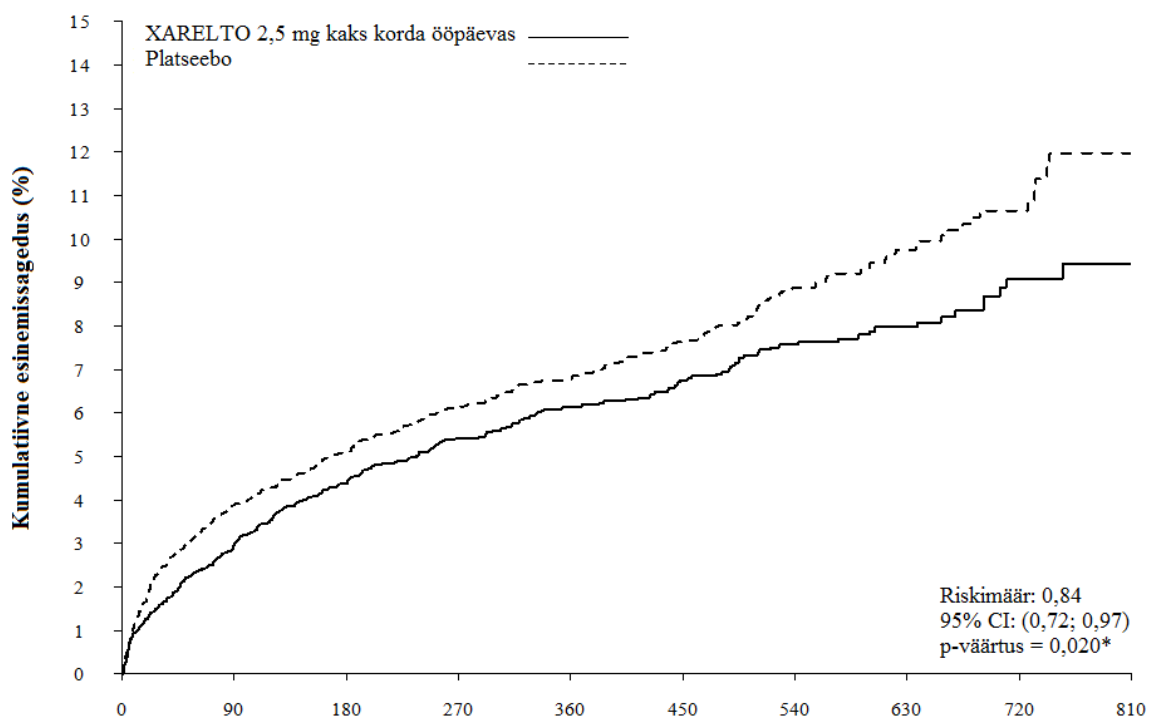
Uuringu populatsioon	Hiljutise ägeda koronaarsündroomiga patsiendid <sup>a)</sup>	
Raviannus	Rivaroksabaan 2,5 mg kaks korda ööpäevas N = 5115 n (%) HR (95% CI) p-väärtus <sup>b)</sup>	Platseebo N = 5125 n (%)
Mitte koronaararteri šuntsiirikuga seotud suur verejooks TIMI alusel	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Surmaga lõppenud verejooks	6 (0,1%) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Sümptomaatiline intrakraniaalne hemorraagia	14 (0,3%) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Intravenoosete 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; logaritmiline astaktesti p-väärtus

\* statistiliselt oluline

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



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

**KAH/PAH**

III faasi uuring COMPASS (27 395 patsienti, neist 78,0% mehed ja 22,0% naised) näitas rivaroksabaan efektiivsust ja ohutust kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti ja insuldi ennetamisel (liitulemusnäitaja) KAH-iga patsientidel või sümptomaatilise PAH-iga patsientidel, kellel on kõrge isheemiliste sündmuste tekkerisk. 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 jäseme või labajala amputatsioon arterite haiguse tõttu või neil esines vahelduv lonkamine ning hüppeliigesel/käsivarrel mõõdetud vererõhu suhe oli < 0,90 ja/või oluline perifeersete arterite stenoos või varasem unearteri revaskularisatsioon või asümptomaatiline unearteri stenoos ≥ 50%.

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

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

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-i 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  $\geq 75$  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  $\geq 75$  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 ilmnunud 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 <sup>a)</sup>					
	Rivaroksabaan 2,5 mg bid kombinatsioonis ASA-ga 100 mg od N = 9152		ASA 100 mg od N = 9126		HR (95% CI)	p-väärtus <sup>b)</sup>
	Sündmustega patsientide arv	KM %	Sündmustega patsientide arv	KM %		
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 astaktesti p-väärtus

\* paremus esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas statistiliselt oluline

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

**Tabel 8. III faasi uuringu COMPASS ohutuse tulemusnäitajad**

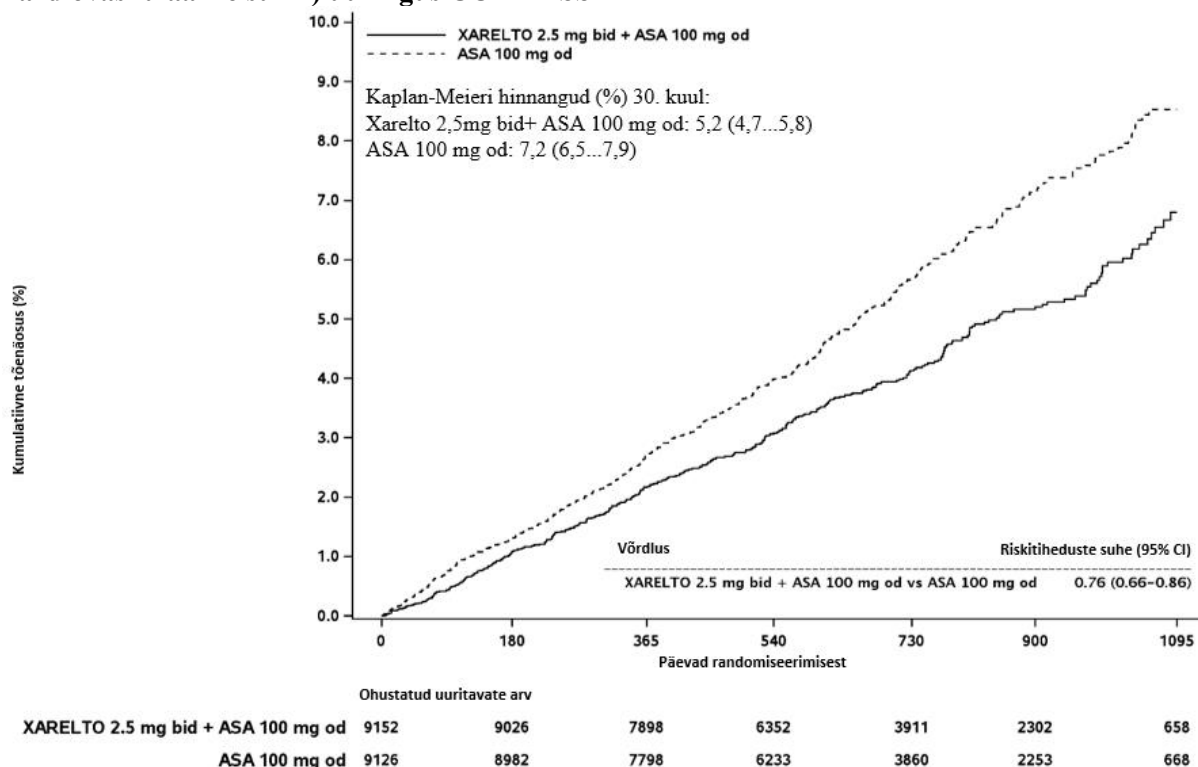
Uuringu populatsioon	KAH-iga/PAH-iga patsiendid <sup>a)</sup>		
	Rivaroksabaan 2,5 mg bid kombinatsioonis ASA-ga 100 mg od, N = 9152 n (Cum. risk %)	ASA 100 mg od  N = 9126 n (Cum. risk %)	Riskitiheduste suhe (95 % CI)  p-väärtus <sup>b)</sup>
Suur verejooks ISTH-i modifitseeritud kriteeriumite kohaselt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

a) ravikavatsuslik rühm, esmane analüüs

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

bid: kaks korda ööpäevas; CI: usaldusvahemik; Cum. Risk: kumulatiivne tekkerisk Kaplan-Meieri järgi, 30. kuul; ISTH (*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

Keskmes topeltpimedas 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 klopidooreli 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  $\geq 50$  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 klopidooreli või suukaudset ravi antikoagulantidega, ning samuti patsiente, kellel 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 tastravi klopidooreliga, 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 monoteeraapiaga 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 <sup>a)</sup>		
<b>Raviannus</b>	<b>Rivaroksabaan 2,5 mg bid kombinatsioonis ASA-ga 100 mg od</b> N = 3286 n (kum. risk %) <sup>c)</sup>	<b>ASA 100 mg od</b>  N = 3278 n (kum. risk %) <sup>c)</sup>	<b>Riskitiheduste suhe (95% CI)<sup>d)</sup></b>
<b>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja<sup>b)</sup></b>	<b>508 (15,5%)</b>	<b>584 (17,8%)</b>	<b>0,85 (0,76; 0,96)</b> <b>p = 0,0043<sup>e)</sup>*</b>
- 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 <sup>f)</sup>	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)
<b>Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja</b>			
Plaaniväline indeksjäseme revaskulariseerimine jäseme isheemia retsidiveerumise tõttu	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 <sup>e)</sup> *
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 <sup>e)</sup> *
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)

<sup>a)</sup> Ravikavatsuslik rühm, esmane analüüs; ICAC-i hinnatud ja kinnitatud.

<sup>b)</sup> Liittulemusnäitaja, mis hõlmab MI-d, isheemilist insulti, KV surma (KV surm ja surma põhjus teadmata), ALI-t ja vaskulaarse etioloogiaga olulist amputatsiooni.

<sup>c)</sup> Arvesse on võetud ainult uuringus osaleja andmekogumis esimest analüüsitavat, tulemusnäitajana arvesse minevat juhtu.

<sup>d)</sup> Riskitiheduste suhe (95% CI) põhineb Coxi proportsionaalsel riskide mudelil, stratifitseerimine tehti protseduuri tüübi alusel ja ainus kovariant oli klopidogreeli kasutamine ravi ajal.

<sup>e)</sup> Ühepoolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, stratifitseerimine tehti protseduuri tüübi alusel ja teguriks oli klopidogreeli kasutamine ravi ajal.

<sup>f)</sup> 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 <sup>a)</sup>		
Raviannus	Rivaroksabaan 2,5 mg bid kombinatsioonis ASA-ga 100 mg od N = 3256 n (kum. risk %) <sup>b)</sup>	ASA 100 mg od N = 3248 n (kum. risk %) <sup>b)</sup>	Riskitiheduste suhe (95% CI) <sup>c)</sup> p-väärtus <sup>d)</sup>
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 $\geq 5$ 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)

<sup>a)</sup> Ohutuse analüüsi andmekogum (kõik randomiseeritud uuritavad, kes olid saanud vähemalt ühe annuse uuringuravimit), ICAC: sõltumatu kliiniline hindamiskomitee.

<sup>b)</sup> 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

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

<sup>d)</sup> 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 üldsuremuse, müokardiinfarkti või insuldi liitluse 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),  $p = 0,270$ . Üldsuremuse esinemise osas ei olnud rivaroksabaani ja platseebot saanute vahel erinevust (juhtude arv 100 patsiendiaasta kohta 11,41 vs 11,63; HR 0,98; 95% CI 0,87...1,10;  $p = 0,743$ ). Müokardiinfarkti juhtude arv 100 patsiendiaasta kohta (rivaroksabaan vs platseebo) oli 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; 95% CI 0,63...1,08;  $p = 0,165$ ) ja insultide arv 100 patsiendiaasta kohta oli 1,08 vs 1,62 (HR 0,66; 95% CI 0,47...0,95;  $p = 0,023$ ). Peamine ohutuse tulemusnäitaja (st surmaga lõppenud verejooksu või potentsiaalselt püsiva invaliidsuseni viiva kriitilises ulatuses verejooksu liitluse näitaja) esines 18 (0,7%) patsiendil 2,5 mg kaks korda ööpäevas rivaroksabaani saavas grupis ja 23 (0,9%) patsiendil platseebogrupid (HR 0,80; 95% CI 0,43...1,49;  $p = 0,484$ ). ISTH-i kriteeriumite kohaselt suurt verejooksu esines statistiliselt oluliselt rohkem rivaroksabaani grupis võrreldes platseeboga (esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta 2,04 vs 1,21; HR 1,68; 95% CI 1,18...2,39;  $p = 0,003$ ).

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, kardioliipiinivastased 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 kreatiini kliirensiga (CrCl) < 50 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 verejooksu esines rivaroksabaani rühmas 4 patsiendil (7%) ja varfariini rühmas 2 patsiendil (3%).

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Xareltoiga 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 resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, Bcrp) substraat. Muutumatu kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenooset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel 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 ilmnisid 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) ilmnisid 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 eliminatsioon neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Xa faktori aktiivsuse inhibeerimine suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 2,6 korda, võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt 2,1 korda. Mõõduka maksakahjustusega patsiendid olid rivaroksabaani suhtes tundlikumad, mille tulemusena kontsentratsiooni ja protrombiiniaja farmakodünaamiline ja farmakokineetiline kõver oli järsem.

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

#### *Neerukahjustus*

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

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5...30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini  $E_{max}$  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 olulistel plasmakontsentratsioonide puhul esines embrüo/loote toksilisust (implantatsioonijärgne kaotus, luustumise aeglustumine/kiirenemine, rohked heledad maksaplekid) ja tavaliste väärengute sagenemist ning platsenta muutusi. Rottide sünnieelses ja -järgses uuringus täheldati järglaste elujõulisuse vähenemist annustel, mis olid emasloomadele toksilised.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos  
naatriumkroskarmelloos  
laktoosmonohüdraat  
hüpromelloos (2910)  
naatriumlaaurüülsulfaat  
magneesiumstearaat

#### Polümeerikate

makrogool (3350)  
hüpromelloos (2910)  
titaandioksiid (E171)  
kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

#### Purustatud tabletid

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

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Karbid sisaldavad 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 või 196 õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist blistrites.

Karbid sisaldavad 10 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Mitmikpakendid sisaldavad 100 (10 pakendit 10 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Karbid sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blistrites. Keeratava polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid, mis sisaldavad 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### Tablettide purustamine

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

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. september 2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

### Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 26,51 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Helepunased, ümmargused, kaksikkumerad tabletid (läbimõõt 6 mm, kumeruse raadius 9 mm), mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel „10“ ning kolmnurk.

## 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 venoosse trombemboolia arenemise individuaalsest riskist ja see määratakse kindlaks ortopeedilise lõikuse tüübi järgi.

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

Kui annuse võtmine jääb vahele, peab patsient võtma Xareltot 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 tuleks kaaluda juhul kui SVT või KATE põhjuseks ei ole suured mööduvad riskifaktorid, idiopaatilise SVT või KATE puhul või kui patsiendil on varasemalt esinenud korduvat SVT-d või KATE-t.



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

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

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

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

Kui annuse võtmine jääb vahele üks kord ööpäevas võetava annusega ravifaasis, peab patsient võtma Xareltot 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) Xareltole*

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

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

#### *Üleminek Xareltole K-vitamiini antagonistidele (VKA)*

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

Patsientidele, kes lähevad Xareltole 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 Xareltot kui ka VKA-d, ei tohi INRi määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Xarelto annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Xarelto järgmise annuse võtmist. Kui Xarelto võtmine on lõpetatud, võib INRi usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

#### *Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Xareltole*

Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Xareltoiga 0...2 tundi enne parenteraalse ravimi (nt madalmolekulaarne

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

#### *Üleminek Xareltoolt parenteraalsetele antikoagulantidele*

Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Xarelto 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 Xareltot 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*

Xarelto on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusohu, 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*

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

#### Manustamisviis

Xarelto 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 Xarelto tableti vahetult enne suukaudset manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega.

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

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes 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 pahaloomuline kasvaja; hiljutine aju või lüüsimba vigastus; hiljutine aju-, lüüsimba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariks; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonehäired.

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 Xarelto võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Xarelto 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 Xarelto VTE ennetamiseks pärast plaanilist puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamise operatsiooni, võib regulaarselt teostada patsiendi füüsilist läbivaatust, jälgida hoolikalt operatsioonihaava drenaaži ja mõõta regulaarselt hemoglobiini taset. Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

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

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel võib rivaroksabaani plasmakontsentratsioon märkimisväärselt suurened (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15...29 ml/min, tuleb Xarelto 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 Xareltot kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

#### Koostoime teiste ravimitega

Xareltot ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste ainetega (näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir). Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid ning võivad seetõttu suurendada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral (keskmiselt 2,6 korda), mis võib suurendada veritsemisohtu (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;
- bronhektaasia või eelneva kopsuverejooksu korral.

#### Vähkkasvajaga patsiendid

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

#### Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

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

#### Reieluukaelamurru operatsioon

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

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

Xarelto ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna Xarelto 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 nõrk (vt lõik 5.2).

Enne epiduraalkateetri eemaldamist peab rivaroksabaani viimasest manustamisest olema möödunud vähemalt 18 tundi. Rivaroksabaani järgmise annuse võib manustada, kui kateetri eemaldamisest on möödunud vähemalt 6 tundi.

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

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

Invasiivse protseduuri või kirurgilise sekkumise vajadusel tuleb Xarelto 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.

Xarelto 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

Xarelto sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

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

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

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja  $C_{max}$ -i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutada oluliseks kõrge riskiga patsientidel.

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja  $C_{max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja  $C_{max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

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

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

### Antikoagulandid

Pärast enoksapariini (40 mg üksikannus) manustamist koos rivaroksabaaniga (10 mg üksikannus) täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa toimele ilma ühegi lisatoimeta hüübimisanalüüsides (PT, aPTT). Enoksapariin ei mõjutanud rivaroksabaani farmakokineetikat.

Suurenenud veritsusohu tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente ravitakse samaaegselt mõnede teiste antikoagulantidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

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

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

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

#### Varfariin

Patsientide üleminekul K-vitamiini antagonistilt varfariinilt (INR 2,0...3,0) rivaroksabaanile (20 mg) või rivaroksabaanilt (20 mg) varfariinile (INR 2,0...3,0) pikenes protrombiiniaeg/INR (Neoplastin) enam kui aditiivselt (individuaalselt võidakse täheldada INR-väärtuseid kuni 12), samas kui toimed aPTT-le, Xa-faktori aktiivsuse ja endogeense trombiini potentsiaali inhibeerimisele olid aditiivsed. Kui üleminekuperioodil tahetakse analüüsida rivaroksabaani farmakodünaamilisi toimeid, saab kasutada anti-faktori Xa aktiivsust, PiCT-i ja Heptesti, sest varfariin ei mõjuta neid analüüse. Neljandal päeval pärast varfariini viimase annuse manustamist peegeldasid kõik analüüsid (sh PT, aPTT, Xa-faktori aktiivsuse ja ETP inhibeerimine) ainult rivaroksabaani toimet. Kui soovitakse analüüsida varfariini farmakodünaamilisi toimeid üleminekuperioodil, saab kasutada INR-i mõõtmist rivaroksabaani C<sub>trough</sub> 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

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

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

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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



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

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

\*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani

\*\* Uuringust VOYAGER PAD

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

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

Näidustus	Mis tahes verejooks	Aneemia
VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende taastekke ennetamine	23% patsientidest	1,6% patsientidest
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	39,5% patsientidest	4,6% patsientidest
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel	28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ÄKS-i järgselt	22 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	1,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	6,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	0,15 juhtu 100 patsiendiaasta** kohta
	8,38 juhtu 100 patsiendiaasta kohta <sup>#</sup>	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 Xarelto 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
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu suurenemine) <sup>A</sup> , trombotsütopeenia			
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, süngoop			
<b>Silma kahjustused</b>				
Silma hemorraagia (k.a konjunktiivihemorraagia)				
<b>Südame häired</b>				
	Tahhükardia			
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
Hüpotensioon, hematoom				
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired</b>				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
<b>Seedetrakti häired</b>				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus <sup>A</sup> , kõhulahtisus, oksendamine <sup>A</sup>	Suukuivus			

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

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

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## 4.9 Üleannustamine

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

Rivaroksabaani üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda 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. Traneksaanhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokapronhappe ja aprotiniini rivaroksabaaniga samaaegse kasutamise kohta. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest rivaroksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsiv, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (*prothrombin time*, PT) sõltuvalt annusest ja on tihedalt seotud kontsentratsiooni tasemetega plasmas (r-väärtus on 0,98), kui analüüsimisel kasutatakse Neoplastini. Muud reaktiivid annaksid teised tulemused. PT lugem tuleb võtta sekundites, sest INR on kalibreeritud ja valideeritud ainult kumariinide jaoks ning seda ei saa kasutada ühegi teise antikoagulandi jaoks. Suure ortopeedilise lõikusega patsientidel oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiili 2...4 tundi pärast tableti võtmist (st maksimaalse toime ajal) vahemikus 13...25 sekundit (operatsioonieelsed algväärtused 12...15 sekundit).

Kliinilise farmakoloogia uuringus rivaroksabaani antikoagulantse toime elimineerimise kohta hinnati tervetel täiskasvanutel (n = 22) kahte tüüpi protrombiinikompleksi 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-I 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 (sümptomaatilise SVT, mittefataalse KATE, VTE-ga seotud surma) esinemissagedus madalam võrreldes enoksapariiniga ravitavate patsientidega.

Peamine ohutuse tulemusnäitaja, suur verejooks, oli sarnase määraga nii 10 mg rivaroksabaaniga ravitavatel patsientidel kui ka 40 mg enoksapariini saavatel patsientidel.

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

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

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

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

#### *SVT ning KATE ravi ja SVT ning KATE taastekke ennetamine*

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

Neljas randomiseeritud kontrollrühmaga III faasi kliinilises uuringus (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ja Einstein Choice) uuriti rohkem kui 12 800 patsienti ning lisaks 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, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mitfefataalse KATE komposiidina. Teisest efektiivsuse tulemusnäitajat määratleti korduva SVT, mitfefataalse KATE ja mis tahes põhjusel suremuse komposiidina.

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

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

Uuringus Einstein DVT (vt tabel 5) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja poolst samaväärne enoksapariin/VKA-ga ( $p < 0,0001$  (samaväärsuse test); riskitiheduste suhe (HR): 0,680 (0,443...1,042),  $p = 0,076$  (paremuse test)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse



tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,67 (95% CI: 0,47...0,95), nominaalse p-väärtusega  $p = 0,027$ ) rivaroksabaani kasuks. INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 60,3% keskmisest ravil oldud 189-st päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 55,4%, 60,1% ning 62,8% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2,0...3,0 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ( $p = 0,932$  koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI: 0,35...1,35).

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

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

Uuringu populatsioon	3449 patsienti sümptomaatilise ägeda süvaveenitromboosiga	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan <sup>a)</sup> 3, 6 või 12 kuud N = 1731	Enoksapariin/VKA <sup>b)</sup> 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 mitteduured verejooks	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Suured verejooksud	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uuringu populatsioon	1197 patsienti jätkuva ravi ja korduva venoosse trombemboolia ennetamisega	
Raviannus ja ravi kestus	Rivaroksabaan <sup>a)</sup> 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 mitteduured verejooks	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas

\*  $p < 0,0001$  (paremus), HR 0,185 (0,087...0,393)

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja poolest olid rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg annused uuringus Einstein Choice (vt tabel 9) paremad võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedused olid rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnased atsetüülsalitsüülhappe 100 mg annusega.

**Tabel 9. III faasi uuringu Einstein Choice efektiivsus- ja ohutustulemused**

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

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

\* p < 0,001 (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20...0,59)

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

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

<sup>++</sup> Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,32 (0,18...0,55), p < 0,0001 (nominaalne)

Lisaks III faasi uuringute programmile EINSTEIN, viidi läbi ka prospektiivne mittesekkuv avatud kohortuuring (XALIA), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh korduv VTE, suured verejooksud ja surm) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 5142 ägeda süvaveenitromboosiga patsienti, kellel uuriti kliinilises tavapraktikas rivaroksabaani pikaajalise kasutamise ohutust võrrelduna standardse antikoagulantraviga. Suurte verejooksude, korduva VTE ja surma (mis tahes põhjusel) esinemissagedused olid vastavalt 0,7%, 1,4% ja 0,5%.

Erinevate ravirühmade patsientide uuringueelsed näitajad ei olnud sarnased. Ravirühmadevahelisi erinevusi esines sh vanuse, vähkkasvaja olemasolu ning neerufunktsiooni kahjustuse osas.

Uuringueelsete erinevuste kohandamiseks kasutati eelnevalt määratletud tõenäosusel põhinevat stratifitseeritud analüüsi, kuid sellest hoolimata võisid segavad faktorid siiski uuringu tulemusi mõjutada. Kohandatud riskitiheduste suhted rivaroksabaani ja standardravi võrdluses olid järgmised: suured verejooksud 0,77 (95% CI 0,40...1,50), korduv VTE 0,91 (95% CI 0,54...1,54), surm (mis tahes põhjusel) 0,51 (95% CI 0,24...1,07).

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

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

#### Kõrge riskiga antifosfolipiidsündroomiga patsiendid, kellel kõik kolm näitajat on positiivsed

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

## Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

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

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

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon ja eritumine

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

Rivaroksabaan metaboliseerub CYP3A4, CYP2J2 ja CYP-sõltumatute mehhanismide kaudu. Morfolinoonrühma oksüdatiivne lõhustamine ja amiidsidemete hüdrolyüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, Bcrp) substraat. Muutumatul kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenooset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5...9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11...13 tundi.

### Erirühmad

#### *Sugu*

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

### *Eakad*

Eakatel patsientidel ilmnisid 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) ilmnisid 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. Seandumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eliminatsioon neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

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

### *Neerukahjustus*

Kreatiini kliirensi mõõtmistulemused näitasid rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiini 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 kreatiini kliirens on < 15 ml/min, andmed puuduvad. Plasmavalkudega ulatusliku seandumise tõttu eeldatakse, et rivaroksabaan ei ole dialüüsiv. Patsientidel kreatiini kliirensiga < 15 ml/min ei ole ravimit soovitatav kasutada. Patsientidel kreatiini kliirensiga 15...29 ml/min, tuleb rivaroksabaani kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

### Patsientide farmakokineetilised andmed

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

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5...30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini E<sub>max</sub> 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 vääringute 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  
naatriumkroskarmelloos  
laktoosmonohüdraat  
hüpromelloos (2910)  
naatriumlauryülsulfaat  
magneesiumstearaat

#### Polümeerikate

makrogool (3350)  
hüpromelloos (2910)  
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 4 tundi.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbid sisaldavad 5, 10, 14, 28, 30 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist blistrites.

Karbid sisaldavad 10 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Mitmikpakendid sisaldavad 100 (10 pakendit 10 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Karbid sisaldavad 5, 10 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blistrites.

Keeratava polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid, mis sisaldavad 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Tablettide purustamine

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

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. september 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2018

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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



## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

### Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 24,13 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Punased, ümmargused, kaksikkumerad tabletid (läbimõõt 6 mm, kumeruse raadius 9 mm), mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel „15“ ning kolmnurk.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Täiskasvanud

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit, nagu südame paispuudulikkus, hüpertensioon, vanus  $\geq 75$  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 Xareltoga 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 Xareltot kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord päevas vastavalt soovitudele. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust samal päeval kahekordistada.

##### *SVT ravi, KATE ravi ja SVT ning KATE taastekke ennetamine täiskasvanutel*

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

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

Kui näidustatud on SVT ja KATE taastekke pikaajaline ennetamine (pärast vähemalt 6-kuulise SVT või KATE ravi lõpetamist), on soovitatavaks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel on SVT või KATE taastekke suur risk (nt komplitseeritud kaasuvate haigustega patsiendid või juhul, kui patsiendil on tekkinud pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Xareltoiga üks kord ööpäevas on SVT või KATE kordunud), tuleb kaaluda Xarelto 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...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 Xarelto alustuspakend ravi esimeseks 4 nädalaks, mis hõlbustab annustamise üleminekut pärast 21. päeva 15 mg-lt 20 mg-le.

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1...21. päev), peab patsient võtma Xarelto kohe, et tagada Xarelto ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korruga 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 Xarelto 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 Xareltoiga 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 Xarelto suukaudse suspensiooni graanulite ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Lastel ja noorukitel peab ravi kestma vähemalt 3 kuud. Kliinilise vajaduse korral võib ravi pikendada kuni 12 kuuni. Puuduvad andmed, mis toetaksid annuse vähendamist lastel pärast 6 kuud kestnud ravi.

Pärast 3-kuulist ravi tuleb individuaalselt hinnata raviga jätkamise kasu ja riske, võttes arvesse tromboosi taastekkimise riski võrdluses võimaliku veritsusohuga.

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

#### *Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) Xareltole*

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

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

#### *Üleminek Xareltole K-vitamiini antagonistidele (VKA)*

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

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

#### *Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Xareltole*

Täiskasvanud patsiendid ja lapsed, kes saavad parenteraalset antikoagulant, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Xarelto ravi 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 Xareltole parenteraalsetele antikoagulantidele*

Xarelto manustamine tuleb lõpetada ja parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Xarelto 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 Xarelto 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 m<sup>2</sup>) lapsed ja noorukid: tuginedes täiskasvanute ja laste (piiratud hulgal) kohta kogutud andmetele ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).
- Mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lapsed ja noorukid: Xarelto manustamine ei ole soovitatav, sest vastavad kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Xarelto on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusohu, 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 Xareltoga 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 Xareltoga vähemalt 4 tundi enne kardioversiooni (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Enne kardioversiooni alustamist tuleb kõigi patsientide puhul veenduda, et nad on võtnud Xareltot vastavalt ettekirjutustele. Ravi alustamise ja kestuse määramisel tuleb arvestada kardioversioonile suunatud patsientide antikoagulantravi kehtivate juhistega.

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

### *Lapsed*

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

### Manustamisviis

#### *Täiskasvanud*

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

#### Tablettide purustamine

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

#### *Lapsed ja noorukid kehakaaluga 30...50 kg*

Xarelto 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 Xarelto 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 pahaloomuline kasvaja; hiljutine aju või lüüsimba vigastus; hiljutine aju-, lüüsimba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariks; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonekonna häired.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, daltepariin jne), hepariini derivaatide (fondapariinuks jne), suukaudsete antikoagulantidega (varfariin, 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 Xareltot võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Xarelto manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

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

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal on suurem veritsusrisk. Neid patsiente tuleb pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8).

Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

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

##### *Lapsed*

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

##### Neerufunktsiooni kahjustus

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

Xareltot 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 Xareltot kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lastel ja noorukitel.

##### Koostoime teiste ravimitega

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

Ettevaatus on vajalik juhul, kui patsiendid saavad samaaegselt ravimeid, mis mõjutavad hemostaasi, nt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d), atsetüülsalitsüülhapet ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d) ja

serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoreid (SNRI-d). Haavandilise seedetraktihaiguse riskiga patsientidel võib kaaluda asjakohast profülaktilist ravi (vt lõik 4.5).

#### Verejooksu teised riskitegurid

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

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

#### Vähkkasvajaga patsiendid

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

#### Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

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

#### Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga patsiendid, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega

Kliinilised andmed on saadaval interventsionaalsest uuringust, mille peamiseks eesmärgiks oli ohutuse hindamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga patsientidel, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega. Efektiivsuse andmeid selle populatsiooni kohta on piiratud hulgal (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Andmed puuduvad selliste patsientide kohta, kellel on eelnevalt olnud insult/mööduv isheemiline atakk.

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

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

#### Spinaal-/epiduraalanesteesia või punktsioon

Neuraksiiaalse 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 neuraktsiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosiprofülaktilikaks antikoagulante saama. Puudub kliiniline kogemus 15 mg rivaroksabaani kasutamisest nendes olukordades.

Rivaroksabaani ja neuraktsiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esineva võimaliku veritsusriski vähendamiseks, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleb läbi viia ajal, millal rivaroksabaani antikoagulantne toime on eeldatavalt madal. Kuna piisavalt madala antikoagulantse toime täpne saabumisaeg individuaalsetel patsientidel ei ole teada, tuleb selliste diagnostiliste protseduuride korral arvestada nende pakilisusega.

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

Traumaatilise punktsiooni korral tuleb rivaroksabaani manustamine lükata edasi 24 tunni võrra. Neuraktsiaalse kateetri paigaldamise/eemaldamise aja kohta Xareltoiga 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 Xarelto 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.

Xarelto 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

Xarelto 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 ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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



### 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 Xarelto kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste ainetega nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool või HIV proteaasi inhibiitoritega. Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

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

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja  $C_{\max}$ -i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutada oluliseks kõrge riskiga patsientidel.

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja  $C_{\max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja  $C_{\max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

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

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

### Antikoagulandid

Pärast enoksapariini (40 mg üksikannus) manustamist koos rivaroksabaaniga (10 mg üksikannus) täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa toimele ilma ühegi lisatoimeta hüübimisanalüüsidele (PT, aPTT). Enoksapariin ei mõjutanud rivaroksabaani farmakokineetikat.

Suurenenud veritsusohu tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente ravitakse samaaegselt mõnede teiste antikoagulantidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

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

Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt 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 mittersuuri 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<sub>trough</sub> 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

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

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

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

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

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

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

<b>Näidustus</b>	<b>Patsientide arv*</b>	<b>Ööpäevane koguannus</b>	<b>Maksimaalne ravi kestus</b>
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

Näidustus	Patsientide arv*	Ööpäevane koguannus	Maksimaalne ravi kestus
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	18 244	5 mg koosmanustatuna ASA-ga või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna ASA-ga	42 kuud

\*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani

\*\* Uuringust VOYAGER PAD

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

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

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

\* Verejooksude kohta koguti andmed, nendest teatati ja neid hinnati kõigis rivaroksabaani uuringutes.

\*\* Uuringus COMPASS on aneemia esinemissagedus väike, kuna kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.

\*\*\* Kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.

# Uuringust VOYAGER PAD

### Kokkuvõtte kõrvaltoimetest tabelina

Allolevas tabelis 3 on kokkuvõtte Xarelto 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
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu suurenemine) <sup>A</sup> , trombotsütopeenia			
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, süngoop			
<b>Silma kahjustused</b>				
Silma hemorraagia (k.a konjunktiivihemorraagia)				
<b>Südame häired</b>				
	Tahhükardia			
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
Hüpotensioon, hematoom				
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
<b>Seedetrakti häired</b>				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud,	Suukuivus			

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

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

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 rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millises koostis või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määrast või ulatusest (vt lõik 4.9 „Veritsuse kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskestade verejooksu (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kusetee, 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. Xarelto kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüpoperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus või antikoagulandiga seotud nefropaatia. Seetõttu tuleb kõikide antikoagulantide 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%). Samaselt täiskasvanute populatsioonile täheldati 6,6% (sage) neidudest (kellel on alanud menstruatsioonid) menorraagiat. Trombotsütopeeniat, mida täheldati täiskasvanute populatsioonis turuletulekujärgselt, esines lastel kliinilistes uuringutes sageli (4,6%). Lastel esinenud kõrvaltoimed olid peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## 4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel on harvadel juhtudel teatatud kuni 1960 mg üleannustamisest. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida veritsustüsistuste või muude kõrvaltoimete tekke suhtes (vt lõik "Veritsuse kontrollimine"). Laste kohta on andmeid piiratud hulgal. Täiskasvanutel eeldatakse piiratud imendumise tõttu raviannusest suuremate rivaroksabaani annuste juures (50 mg ja enam) nn toime lage ilma plasma keskmise ekspositsiooni edasise suurenemiseta; 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 aktiivsöe kasutamist.

#### Veritsuse kontrollimine

Kui rivaroksabaani saaval patsiendil tekib veritsustüsistus, tuleb rivaroksabaani järgmise annuse võtmine edasi lükata või ravi katkestada, nagu on sobivam. Rivaroksabaani poolväärtusaeg on täiskasvanutel ligikaudu 5...13 tundi. Populatsiooni farmakokineetika (popPK) modelleerimise põhjal prognoositud poolväärtusaeg on lastel lühem (vt lõik 5.2). Verejooksu kontrolli alla saamine tuleb korraldada individuaalselt vastavalt hemorraagia raskusastmele ja asukohale. Vajadusel võib kasutada asjakohast sümptomaatilist ravi, nt mehaanilist kompressiooni (nt tugeva epistaksise korral), kirurgilist hemostaasi koos verejooksu kontrollimise protseduuridega, vedelikuasendust ja hemodünaamilist toetusravi, veretoodete (erütrotsüütide preparaadid või värskelt külmutatud plasma, sõltuvalt kaasnevast aneemiast või 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 koagulatsioonilase eksperdiga (vt lõik 5.1).

Protamiinsulfaat ja K-vitamiin ei mõjuta eeldatavasti rivaroksabaani antikoagulantset toimet.

Traneksaanhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokapronhappe ja aprotiniini kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel täiskasvanutel. Puudub kogemus nende ainete kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel lastel. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest rivaroksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsiv, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.



## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (*prothrombin time*, PT) sõltuvalt annusest ja on tihedalt seotud kontsentratsiooni tasemetega plasmas ( $r$ -väärtus on 0,98), kui analüüsimisel kasutatakse Neoplastini. Muud reaktiivid annaksid teised tulemused. PT lugem tuleb võtta sekundites, sest INR on kalibreeritud ja valideeritud ainult kumariinide jaoks ning seda ei saa kasutada ühegi teise antikoagulandi jaoks.

SVT ja KATE raviks ning nende taastekke ennetamiseks rivaroksabaani saavatel patsientidel oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiil kaks korda ööpäevas 15 mg rivaroksabaani kasutamisel 2...4 tundi pärast tableti võtmist (st maksimaalse toime ajal) vahemikus 17...32 sekundit ning üks kord ööpäevas 20 mg rivaroksabaani kasutamisel 15...30 sekundit. Minimaalse kontsentratsiooni ajal organismis (8...16 tundi pärast tableti võtmist) oli 5/95 protsentiil 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas võtmisel vahemikus 14...24 sekundit ning rivaroksabaani kasutamisel 20 mg üks kord ööpäevas (18...30 tundi pärast tableti võtmist) 13...20 sekundit.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel, kes said rivaroksabaani insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks, oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiil 1...4 tundi pärast tableti võtmist (st maksimaalse toime ajal) nendel patsientidel, keda raviti annusega 20 mg üks kord ööpäevas vahemikus 14...40 sekundit, ja mööduka 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 mööduka 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 ( $\mu\text{g/l}$ ) määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsides (rivaroksabaani plasmakontsentratsioonide vahemikud lastel vt lõik 5.2 tabel 13). Kui rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni määramiseks

kasutatakse lastel anti-faktor Xa analüüsi, tuleb arvestada madalaimat määramispiiri. Efektiivsuse ja ohutuse läviväärtusi ei ole kindlaks tehtud.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Rivaroksabaani insuldi ja mitte-KNS-i süsteemse emboolia esmane liitulemusnäitaja 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 mitteduured kliiniliselt olulised verejooksud) olid mõlemas ravirühmas sarnased (vt tabel 5).

**Tabel 4. III faasi uuringu ROCKET AF efektiivsuse tulemusnäitajad**

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

**Tabel 5. III faasi uuringu ROCKET AF ohutuse tulemusnäitajad**

Uuringu populatsioon	Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmaga patsiendid <sup>a)</sup>		
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 mittestuured kliiniliselt olulised verejooksud	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Suured verejooksud	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Verejooksust põhjustatud surm*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003

Uuringu populatsioon	Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiga patsiendid <sup>a)</sup>		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas (15 mg üks kord ööpäevas mõõduka neerukahjustusega patsientidel)  Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	Varfariin tiitritud INR-i väärtuseni 2,5 (ravivahemik 2,0...3,0)  Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	HR (95% CI) p-väärtus
Kriitilise elundi verejooks*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intrakraniaalne hemorraagia*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Hemoglobiini langus*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Kahe või enama ühiku erütrotsüütide preparaadi või täisvere ülekanne*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Mittesuur kliiniliselt oluline verejooks	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Üldsuremus	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

- a) Ohutuspopulatsioon, ravil  
\* Nominiaalselt oluline

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

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

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

### Kardioversioonile suunatud patsiendid

Prospektiivne, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline, eksploratiivne, tulemusnäitaja pimendatud hindamisega uuring X-VERT võrdles rivaroksabaani vs kohandatud annuses VKA (randomiseeritud suhtes 2:1) efektiivsust kardiovaskulaarsete juhtude ennetamises 1504-l kardioversioonile suunatud mitte-valvulaarse kodade virvendusarütmia patsiendil (varem suukaudseid antikoagulante saanud ja mitte-saanud). Kardioversioonile suunatud patsientidel rakendati kas transösofageaalse ehk kardioograafia (1...5 päeva eelnevat ravi) või tavapärase kardioversiooni (vähemalt 3 nädalat eelnevat ravi) strateegiaid. Esmast efektiivsuse tulemusnäitajat (kõik kardiovaskulaarsed juhud: insult, mööduv isheemiline atakk, mitte-KNS süsteemne emboolia, müokardiinfarkt (MI) ja kardiovaskulaarne surm) esines viiel (0,5%) rivaroksabaani rühma (n = 978) patsiendil ja viiel (1,0%) VKA-rühma patsiendil (n = 492; RR 0,5; 95% CI 0,15...1,73; modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon). Peamist ohutuse tulemusnäitajat (suur verejooks) esines vastavalt kuuel (0,6%) rivaroksabaani (n = 988) ja neljal (0,8%) VKA-rühma (n = 499) patsiendil (RR 0,76; 95% CI 0,21...2,67; ohutuspopulatsioon). See 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 klopidogreeli [või mõnda teist P2Y12 inhibiitorit] koos väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappega [ASA]), millele järgnes 15 mg rivaroksabaani (või 10 mg patsientidel kreatiniini kliirensiga 30...49 ml/min) üks kord ööpäevas koos väikeses annuses ASA-ga. 3. rühm sai 1, 6 või 12 kuu jooksul kohandatud annuses VKA-d koos DAPT-iga, millele järgnes kohandatud annuses VKA koos väikeses annuses ASA-ga. Esmaseks ohutuse tulemusnäitajaks olid kliiniliselt olulised verejooksud, mis ilmsid 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) ilmsid 1. rühmas 41 (5,9%), 2. rühmas 36 (5,1%) ja 3. rühmas 36 (5,2%) patsiendil. Mõlemas rivaroksabaani rühmas ilmsid 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 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, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE komposiidina. Teisest efektiivsuse tulemusnäitajat määratleti korduva SVT, mittefataalse KATE ja mis tahes põhjusel suremuse komposiidina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) esinemissagedused oli rivaroksabaani ravirühmas veidi madalamad (10,3% (249/2412)) kui enoksapariini/VKA ravirühmas (11,4% (247/2405)). Teise 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 <sup>a)</sup> 3, 6 või 12 kuud N = 2419	Enoksapariin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 või 12 kuud N = 2413
Sümptomaatiline korduv VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv KATE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Sümptomaatiline korduv SVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	0	2 ( $< 0,1\%$ )
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Suured verejooksud	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

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

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

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

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



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

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

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

a) 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas

\*  $p < 0,0001$  (paremus), HR 0,185 (0,087...0,393)

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja poolest olid rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg annused uuringus Einstein Choice (vt tabel 10) paremad võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedused oli rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnased atsetüülsalitsüülhappe 100 mg annusega.

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

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

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

\* p < 0,001 (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20...0,59)

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

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

<sup>++</sup> Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,32 (0,18...0,55), p < 0,0001 (nominaalne)

Lisaks III faasi uuringute programmile EINSTEIN, viidi läbi ka prospektiivne mittesekkuv avatud kohortuuring (XALIA), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh korduv VTE, suured verejooksud ja surm) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 5142 ägeda süvaveenitromboosiga patsienti, kellel uuriti kliinilises tavapraktikas rivaroksabaani pikaajalise kasutamise ohutust võrrelduna standardse antikoagulantraviga. Suurte verejooksude, korduva VTE ja surma (mis tahes põhjusel) esinemissagedused olid vastavalt 0,7%, 1,4% ja 0,5%.

Erinevate ravirühmade patsientide uuringueelsed näitajad ei olnud sarnased. Ravirühmadevahelisi erinevusi esines sh vanuse, vähkkasvaja olemasolu ning neerufunktsiooni kahjustuse osas.

Uuringueelsete erinevuste kohandamiseks kasutati eelnevalt määratletud tõenäosusel põhinevat stratifitseeritud analüüsi, kuid sellest hoolimata võisid segavad faktorid siiski uuringu tulemusi mõjutada. Kohandatud riskitiheduste suhted rivaroksabaani ja standardravi võrdluses olid järgmised: suured verejooksud 0,77 (95% CI 0,40...1,50), korduv VTE 0,91 (95% CI 0,54...1,54), surm (mis tahes põhjusel) 0,51 (95% CI 0,24...1,07).

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

Müügiloa saamise järgsesse mittesekkuvasse uuringusse oli kaasatud neljast riigist enam kui 40 000 patsienti (vähkkasvaja diagnoosita anamneesis), kes said SVT ja KATE raviks või taastekke ennetamiseks rivaroksabaani. Patsiendi hospitaliseerimist vajanud sümptomaatilise/kliiniliselt väljendunud VTE ja teiste tromboembooliate esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli vahemikus 0,64 (95% CI 0,40...0,97) Ühendkuningriigis kuni 2,30 (95% CI 2,11...2,51) Saksamaal.

Hospitaliseerimist vajanud veritsuste esinemissagedused 100 patsiendiaasta kohta olid järgmised: intrakraniaalne veritsus 0,31 (95% CI 0,23...0,42); seedetrakti veritsus 0,89 (95% CI 0,67...1,17); urogenitaalne veritsus 0,44 (95% CI 0,26...0,74); teised veritsused 0,41 (95% CI 0,31...0,54).

## Lapsed

### VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel

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

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

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

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

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

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

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE. Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli suurte verejooksude ja kliiniliselt oluliste mitteduurte 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 mitteduurte 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 ilmses 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**

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

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

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

Kõrge riskiga antifosfolipiidsündroomiga patsiendid, kellel kõik kolm näitajat on positiivsed  
Uurija sponsoreeritud avatud mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus, milles tulemusnäitajat hinnati pimendatult, võrreldi rivaroksabaani ja varfariini kasutamist kõrge tromboosiriskiga antifosfolipiidsündroomi diagnoosiga patsientidel (anamneesis tromboos), kellel kõik kolm antifosfolipiidsündroomi näitajat (luupusantikoagulant, kardioliipinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) olid positiivsed. Pärast 120 patsiendi kaasamist lõpetati uuring ennetähtaegselt, kuna rivaroksabaani rühmas esines rohkem trombemboolilisi tüsistusi. Keskmine jälgimisperiood oli 569 päeva. 59 patsienti randomiseeriti saama 20 mg rivaroksabaani (15 mg patsientidele 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 Xareltoiga 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 tablettivormiga 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 hüdrolyüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, Bcrp) substraat. Muutumatul kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenooset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5...9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11...13 tundi.

### *Lapsed*

Metabolismi puudutavad spetsiifilised andmed laste kohta puuduvad. Samuti puuduvad laste kohta rivaroksabaani intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed. Rivaroksabaani suukaudse manustamise järgse farmakokineetilise modelleerimise põhjal prognoositud kliirens laste populatsioonis (vanusevahemikus 0... < 18 aastat) oleneb kehakaalust ja seda saab kirjeldada allomeetrilise funktsiooniga; isikul kehakaaluga 82,8 kg on keskmine kliirens 8 l/h.

Populatsiooni farmakokineetika modelleerimisel saadud jaotumise poolväärtusaja ( $t_{1/2}$ ) geomeetiline 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.

### Eriühmad

#### *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 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 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) 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 eliminatsioon neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

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

#### *Neerukahjustus*

Täiskasvanutel näitasid kreatiini kliirensi mõõtmistulemused rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiini 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 m<sup>2</sup>) üle üheaastaste laste kohta puuduvad.

#### Patsientide farmakokineetilised andmed

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

Tabelis 13 on esitatud kokkuvõtte kontsentratsioonide 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) (geomeetiline keskmine, 90% ennustusintervall) püsikontsentratsiooni tingimustes raviskeemi ja vanuse järgi**

Ajavahemikud								
<b>Üks kord ööpäevas</b>	<b>N</b>	<b>12...&lt; 18 aastat</b>	<b>N</b>	<b>6...&lt; 12 aastat</b>				
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)				
<b>Kaks korda ööpäevas</b>	<b>N</b>	<b>6...&lt; 12 aastat</b>	<b>N</b>	<b>2...&lt; 6 aastat</b>	<b>N</b>	<b>0,5...&lt; 2 aastat</b>		
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.)		
<b>Kolm korda ööpäevas</b>	<b>N</b>	<b>2...&lt; 6 aastat</b>	<b>N</b>	<b>Sünnist...&lt; 2 aastat</b>	<b>N</b>	<b>0,5...&lt; 2 aastat</b>	<b>N</b>	<b>Sünnist...&lt; 0,5 aastat</b>
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 1/2 LLOQ väärtusega (LLOQ = 0,5 µg/l).

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

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

konsentratsiooni 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 vääringute 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  
naatriumkroskarmelloos  
laktoosmonohüdraat  
hüpromelloos (2910)  
naatriumlaaurüülsulfaat  
magneesiumstearaat

#### Polümeerikate

makrogool (3350)  
hüpromelloos (2910)  
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 4 tundi.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Karbid sisaldavad 10, 14, 28, 42 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist blistrites.

Karbid sisaldavad 10 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Mitmikpakendid sisaldavad 100 (10 pakendit 10 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Karbid sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blistrites. Keeratava polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid, mis sisaldavad 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### Tablettide purustamine

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

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. september 2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

### Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 21,76 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Pruunikas-punased, ümmargused, kaksikkumerad tabletid (läbimõõt 6 mm, kumeruse raadius 9 mm), mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel „20“ ning kolmnurk.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Täiskasvanud

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit, nagu südame paispuudulikkus, hüpertensioon, vanus  $\geq 75$  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*

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

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

##### *SVT ravi, KATE ravi ja SVT ning KATE taastekke ennetamine täiskasvanutel*

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

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

Kui näidustatud on SVT ja KATE taastekke pikaajaline ennetamine (pärast vähemalt 6-kuulise SVT või KATE ravi lõpetamist), on soovitatavaks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel on SVT või KATE taastekke suur risk (nt komplitseeritud kaasuvate haigustega patsiendid või juhul, kui patsiendil on tekkinud pikaajalise ennetava ravi ajal 10 mg Xareltoiga üks kord ööpäevas on SVT või KATE kordunud), tuleb kaaluda Xarelto 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...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 Xarelto alustuspakend ravi esimeseks 4 nädalaks, mis hõlbustab annustamise üleminekut pärast 21. päeva 15 mg-lt 20 mg-le.

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1...21. päev), peab patsient võtma Xarelto kohe, et tagada Xarelto 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 Xarelto 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 Xareltoiga pärast vähemalt 5-päevast esmast parenteraalset ravi antikoagulantidega (vt lõik 5.1).

Lastel 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 Xarelto suukaudse suspensiooni graanulite ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Lastel ja noorukitel peab ravi kestma vähemalt 3 kuud. Kliinilise vajaduse korral võib ravi pikendada kuni 12 kuuni. Puuduvad andmed, mis toetaksid annuse vähendamist lastel pärast 6 kuud kestnud ravi.

Pärast 3-kuulist ravi tuleb individuaalselt hinnata raviga jätkamise kasu ja riske, võttes arvesse tromboosi taastekkimise riski võrdluses võimaliku veritsusohuga.

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

#### *Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) Xareltole*

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

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

#### *Üleminek Xareltole K-vitamiini antagonistidele (VKA)*

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

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

#### *Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Xareltole*

Täiskasvanud patsiendid ja lapsed, kes saavad parenteraalset antikoagulant, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Xarelto ravi 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 Xareltole parenteraalsetele antikoagulantidele*

Xarelto manustamine tuleb lõpetada ja parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Xarelto 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 Xarelto 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 virvendusarütmiat, 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 m<sup>2</sup>) lapsed ja noorukid: tuginedes täiskasvanute ja laste (piiratud hulgal) kohta kogutud andmetele ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).
- Mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lapsed ja noorukid: Xarelto manustamine ei ole soovitatav, sest vastavad kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Xarelto 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 Xareltoga 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 Xareltoga vähemalt 4 tundi enne kardioversiooni (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Enne kardioversiooni alustamist tuleb kõigi patsientide puhul veenduda, et nad on võtnud Xareltot vastavalt ettekirjutustele. Ravi alustamise ja kestuse määramisel tuleb arvestada kardioversioonile suunatud patsientide antikoagulantravi kehtivate juhistega.

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

### *Lapsed*

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

### Manustamisviis

#### *Täiskasvanud*

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

#### Tablettide purustamine

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

### *Lapsed ja noorukid kehakaaluga üle 50 kg*

Xarelto 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 Xarelto 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 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 lüüsisamba vigastus; hiljutine aju-, lüüsisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariks; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonekonna häired.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, daltepariin jne), hepariini derivaatide (fondapariinuks jne), suukaudsete antikoagulantidega (varfariin, 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 Xareltot võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Xarelto manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

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

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal on suurem veritsusrisk. Neid patsiente tuleb pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8).

Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

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

##### *Lapsed*

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

##### Neerufunktsiooni kahjustus

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

Xareltot 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 Xareltot kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lastel ja noorukitel.

##### Koostoime teiste ravimitega

Xareltot ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste ainetega (näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir). Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid ning võivad seetõttu suurendada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral (keskmiselt 2,6 korda), mis võib suurendada 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 kasvajaid on rivaroksabaaniga ravi ajal seostatud suurenenud veritsusriskiga.

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

#### Klapiproteesidega patsiendid

Rivaroksabaani ei tohi kasutada tromboosi profülaktikaks patsientidel, kellel on hiljuti toimunud aordiklapi asendamine kateetri kaudu (*transcatheter aortic valve replacement, TAVR*). Xarelto ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et Xarelto tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Xareltoga 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 virvendusarütmiaiga patsiendid, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega

Kliinilised andmed on saadaval interventsionaalsest uuringust, mille peamiseks eesmärgiks oli ohutuse hindamine mittevulvaarse kodade virvendusarütmiaiga patsientidel, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega. Efektiivsuse andmeid selle populatsiooni kohta on piiratud hulgal (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Andmed puuduvad selliste patsientide kohta, kellel on eelnevalt olnud insult/mööduv isheemiline atakk.

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

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

#### Spinaal-/epiduraalanesteesia või punktsioon

Neuraksiiaalse 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 neuraktsiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosiprofülaktilikaks antikoagulante saama. Puudub kliiniline kogemus 20 mg rivaroksabaani kasutamisest nendes olukordades.

Rivaroksabaani ja neuraktsiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esineva võimaliku veritsusriski vähendamiseks, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleb läbi viia ajal, millal rivaroksabaani antikoagulantne toime on eeldatavalt madal. Kuna piisavalt madala antikoagulantse toime täpne saabumisaeg individuaalsetel patsientidel ei ole teada, tuleb selliste diagnostiliste protseduuride korral arvestada nende pakilisusega.

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

Traumaatilise punktsiooni korral tuleb rivaroksabaani manustamine lükata edasi 24 tunni võrra. Neuraktsiaalse kateetri paigaldamise/eemaldamise aja kohta Xareltoiga 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 Xarelto 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.

Xarelto 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

Xarelto 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 ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

### 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 Xarelto kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste ainetega nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool või HIV proteaasi inhibiitoritega. Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

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

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja  $C_{\max}$ -i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutada oluliseks kõrge riskiga patsientidel.

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja  $C_{\max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja  $C_{\max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

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

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

### Antikoagulandid

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

### MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Rivaroksabaani (15 mg) ja 500 mg naprokseeni samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist veritsemisaja pikenedamist 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 pikenedamist, 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 mittersuuri 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<sub>trough</sub> 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

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

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

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

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

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

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

<b>Näidustus</b>	<b>Patsientide arv*</b>	<b>Ööpäevane koguanus</b>	<b>Maksimaalne ravi kestus</b>
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

Näidustus	Patsientide arv*	Ööpäevane koguannus	Maksimaalne ravi kestus
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidooreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	18 244	5 mg koosmanustatuna ASA-ga või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna ASA-ga	42 kuud

\*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani

\*\* Uuringust VOYAGER PAD

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

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

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

\* Verejooksude kohta koguti andmed, nendest teatati ja neid hinnati kõigis rivaroksabaani uuringutes.

\*\* Uuringus COMPASS on aneemia esinemissagedus väike, kuna kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.

\*\*\* Kõrvaltoimete kohta andmete kogumisel rakendati valikulist meetodit.

# Uuringust VOYAGER PAD

### Kokkuvõtte kõrvaltoimetest tabelina

Allolevas tabelis 3 on kokkuvõtte Xarelto 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
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu suurenemine) <sup>A</sup> , trombotsütopeenia			
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, sünkoop			
<b>Silma kahjustused</b>				
Silma hemorraagia (k.a konjunktivi hemorraagia)				
<b>Südame häired</b>				
	Tahhükardia			
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
Hüpotensioon, hematoom				
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
<b>Seedetrakti häired</b>				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud,	Suukuivus			

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

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

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 rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millises koostis osas 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 verejooksu (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kusetee, 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. Xarelto 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%). Samaselt täiskasvanute populatsioonile täheldati 6,6% (sage) neidudest (kellel on alanud menstruatsioonid) menorraagiat. Trombotsütopeeniat, mida täheldati täiskasvanute populatsioonis turuletulekujärgselt, esines lastel kliinilistes uuringutes sageli (4,6%). Lastel esinenud kõrvaltoimed olid peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi 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"). Laste kohta on andmeid piiratud hulgal. Täiskasvanutel eeldatakse piiratud imendumise tõttu raviannusest suuremate rivaroksabaani annuste juures (50 mg ja enam) nn toime lage ilma plasma keskmise ekspositsiooni edasise suurenemiseta; 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 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 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 koagulatsioonilase eksperdiga (vt lõik 5.1).

Protamiinsulfaat ja K-vitamiin ei mõjuta eeldatavasti rivaroksabaani antikoagulantset toimet.

Traneksaanhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokapronhappe ja aprotiniini kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel täiskasvanutel. Puudub kogemus nende ainete kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel lastel. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest rivaroksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsiv, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

Rivaroksabaan on suukaudse biosaadavusega väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välised 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 mööduka 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 mööduka 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 ( $\mu\text{g/l}$ ) määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsides (rivaroksabaani plasmakontsentratsioonide vahemikud lastel vt lõik 5.2 tabel 13). Kui rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni määramiseks

kasutatakse lastel anti-faktor Xa analüüsi, tuleb arvestada madalaimat määramispiiri. Efektiivsuse ja ohutuse läviväärtusi ei ole kindlaks tehtud.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

**Tabel 5. III faasi uuringu ROCKET AF ohutuse tulemusnäitajad**

Uuringu populatsioon	Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmaga patsiendid <sup>a)</sup>		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas (15 mg üks kord ööpäevas mõõduka neerukahjustusega patsientidel)  Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	Varfariin tiitritud INR-i väärtuseni 2,5 (ravivahemik 2,0...3,0)  Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	HR (95% CI) p-väärtus
Suured ja mitted suured kliiniliselt olulised verejooksud	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Suured verejooksud	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Verejooksust põhjustatud surm*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003

Uuringu populatsioon	Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiga patsiendid <sup>a)</sup>		
Raviannus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas (15 mg üks kord ööpäevas mõõduka neerukahjustusega patsientidel)  Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	Varfariin tiitritud INR-i väärtuseni 2,5 (ravivahemik 2,0...3,0)  Haigusjuhtude esinemissagedus (100 patsiendiaasta kohta)	HR (95% CI) p-väärtus
Kriitilise elundi verejooks*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intrakraniaalne hemorraagia*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Hemoglobiini langus*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Kahe või enama ühiku erütrotsüütide preparaadi või täisvere ülekanne*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Mittesuur kliiniliselt oluline verejooks	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Üldsuremus	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

- a) Ohutuspopulatsioon, ravil  
\* Nominiaalselt oluline

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

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

### Kardioversioonile suunatud patsiendid

Prospektiivne, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline, eksploratiivne, tulemusnäitaja pimendatud hindamisega uuring X-VERT võrdles rivaroksabaani vs kohandatud annuses VKA (randomiseeritud suhtes 2:1) efektiivsust kardiovaskulaarsete juhtude ennetamises 1504-l kardioversioonile suunatud mitte-valvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendil (varem suukaudseid antikoagulante saanud ja mitte-saanud). Kardioversioonile suunatud patsientidel rakendati kas transösofageaalse 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 virvendusarütmiaga patsiendid, kellele tehakse PCI koos stendi paigaldamisega

Randomiseeritud avatud mitmekeskuselises uuringus (PIONEER AF-PCI) võrreldi kahe rivaroksabaani raviskeemi ning ühe VKA raviskeemi ohutust 2124 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendil, kellele tehti primaarse ateroskleroosi tõttu PCI koos stendi paigaldamisega. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 ravile, mis kestis 12 kuud. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel on eelnevalt olnud insult või mööduv isheemiline atakk.

1. rühm sai 15 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas (patsientidel kreatiniini kliirensiga 30...49 ml/min oli annuseks 10 mg üks kord ööpäevas) koos P2Y12 inhibiitoriga. 2. rühm sai 1, 6 või 12 kuu jooksul 2,5 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas koos kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga (*dual antiplatelet therapy*, DAPT, st 75 mg klopidooreeli [või mõnda teist P2Y12 inhibiitorit] koos väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappega [ASA]), millele järgnes 15 mg rivaroksabaani (või 10 mg patsientidel kreatiniini kliirensiga 30...49 ml/min) üks kord ööpäevas koos väikeses annuses ASA-ga. 3. rühm sai 1, 6 või 12 kuu jooksul kohandatud annuses VKA-d koos DAPT-iga, millele järgnes kohandatud annuses VKA koos väikeses annuses ASA-ga. Esmaseks ohutuse tulemusnäitajaks olid kliiniliselt olulised verejooksud, mis ilmnedid 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) ilmnedid 1. rühmas 41 (5,9%), 2. rühmas 36 (5,1%) ja 3. rühmas 36 (5,2%) patsiendil. Mõlemas rivaroksabaani rühmas ilmnedid mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kellele tehti PCI koos stendi paigaldamisega, märkimisväärne kliiniliselt oluliste verejooksude vähenemine, võrreldes VKA rühmaga.

PIONEER AF-PCI uuringu peamiseks eesmärgiks oli ohutuse hindamine. Andmed efektiivsuse (sh trombembooliate esinemise) kohta selles patsiendipopulatsioonis on piiratud.

### *SVT ning KATE ravi ja 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, mida määratleti korduva SVT või fataalse või mittefataalse KATE komposiidina. Teisest efektiivsuse tulemusnäitajat määratleti korduva SVT, mittefataalse KATE ja mis tahes põhjusel suremuse komposiidina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suured või kliiniliselt olulised mittesuured verejooksud) esinemissagedused oli rivaroksabaani ravirühmas veidi madalamad (10,3% (249/2412)) kui enoksapariini/VKA ravirühmas (11,4% (247/2405)). Teise 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 <sup>a)</sup> 3, 6 või 12 kuud N = 2419	Enoksapariin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 või 12 kuud N = 2413
Sümptomaatiline korduv VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv KATE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Sümptomaatiline korduv SVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Sümptomaatiline KATE ja SVT	0	2 ( $< 0,1\%$ )
Fataalne KATE/surm, mille korral ei saa välistada KATE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Suured verejooksud	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas

\*  $p < 0,0001$  (paremus), HR 0,185 (0,087...0,393)

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja poolest olid rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg annused uuringus Einstein Choice (vt tabel 10) paremad võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüülhappega. Peamise ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedused oli rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg (üks kord ööpäevas) puhul sarnased atsetüülsalitsüülhappe 100 mg annusega.

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

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

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

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

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

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

<sup>++</sup> Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,32 (0,18...0,55),  $p < 0,0001$  (nominaalne)

Lisaks III faasi uuringute programmile EINSTEIN, viidi läbi ka prospektiivne mittesekkuv avatud kohortuuring (XALIA), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh korduv VTE, suured verejooksud ja surm) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 5142 ägeda süvaveenitromboosiga patsienti, kellel uuriti kliinilises tavapraktikas rivaroksabaani pikaajalise kasutamise ohutust võrrelduna standardse antikoagulantraviga. Suurte verejooksude, korduva VTE ja surma (mis tahes põhjusel) esinemissagedused olid vastavalt 0,7%, 1,4% ja 0,5%.

Erinevate ravirühmade patsientide uuringueelsed näitajad ei olnud sarnased. Ravirühmadevahelisi erinevusi esines sh vanuse, vähkkasvaja olemasolu ning neerufunktsiooni kahjustuse osas.

Uuringueelsete erinevuste kohandamiseks kasutati eelnevalt määratletud tõenäosusel põhinevat stratifitseeritud analüüsi, kuid sellest hoolimata võisid segavad faktorid siiski uuringu tulemusi mõjutada. Kohandatud riskitiheduste suhted rivaroksabaani ja standardravi võrdluses olid järgmised: suured verejooksud 0,77 (95% CI 0,40...1,50), korduv VTE 0,91 (95% CI 0,54...1,54), surm (mis tahes põhjusel) 0,51 (95% CI 0,24...1,07).

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

Müügiloa saamise järgsesse mittesekkuvasse uuringusse oli kaasatud neljast riigist enam kui 40 000 patsienti (vähkkasvaja diagnoosita anamneesis), kes said SVT ja KATE raviks või taastekke ennetamiseks rivaroksabaani. Patsiendi hospitaliseerimist vajanud sümptomaatilise/kliiniliselt väljendunud VTE ja teiste trombembooliate esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli vahemikus 0,64 (95% CI 0,40...0,97) Ühendkuningriigis kuni 2,30 (95% CI 2,11...2,51) Saksamaal.

Hospitaliseerimist vajanud veritsuste esinemissagedused 100 patsiendiaasta kohta olid järgmised: intrakraniaalne veritsus 0,31 (95% CI 0,23...0,42); seedetrakti veritsus 0,89 (95% CI 0,67...1,17); urogenitaalne veritsus 0,44 (95% CI 0,26...0,74); teised veritsused 0,41 (95% CI 0,31...0,54).

## Lapsed

### VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel

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

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

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

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

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

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

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE. Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli suurte verejooksude ja kliiniliselt oluliste mittersuurte 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 mittersuurtest 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**

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

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

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

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

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Xareltoiga 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 tablettivormiga 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 resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, Bcrp) substraat. Muutumatul kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenooset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel plasmast lõpliku poolväärtusajaga 5...9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11...13 tundi.

### *Lapsed*

Metabolismi puudutavad spetsiifilised andmed laste kohta puuduvad. Samuti puuduvad laste kohta rivaroksabaani intravenoosse manustamise järgsed farmakokineetika andmed. Rivaroksabaani suukaudse manustamise järgse farmakokineetilise modelleerimise põhjal prognoositud kliirens laste populatsioonis (vanusevahemikus 0... < 18 aastat) oleneb kehakaalust ja seda saab kirjeldada allomeetrilise funktsiooniga; isikul kehakaaluga 82,8 kg on keskmine kliirens 8 l/h.

Populatsiooni farmakokineetika modelleerimisel saadud jaotumise poolväärtusaja ( $t_{1/2}$ ) geomeetiline 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.

### Eriühmad

#### *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 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 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) 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 eliminatsioon neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

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

#### *Neerukahjustus*

Täiskasvanutel näitasid kreatiini kliirensi mõõtmistulemused rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiini 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 m<sup>2</sup>) üle üheaastaste laste kohta puuduvad.

#### Patsientide farmakokineetilised andmed

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

Tabelis 13 on esitatud kokkuvõtte kontsentratsioonide 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) (geomeetiline keskmine, 90% ennustusintervall) püsikontsentratsiooni tingimustes raviskeemi ja vanuse järgi**

Ajavahemikud								
<b>Üks kord ööpäevas</b>	<b>N</b>	<b>12...&lt; 18 aastat</b>	<b>N</b>	<b>6...&lt; 12 aastat</b>				
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)				
<b>Kaks korda ööpäevas</b>	<b>N</b>	<b>6...&lt; 12 aastat</b>	<b>N</b>	<b>2...&lt; 6 aastat</b>	<b>N</b>	<b>0,5...&lt; 2 aastat</b>		
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.)		
<b>Kolm korda ööpäevas</b>	<b>N</b>	<b>2...&lt; 6 aastat</b>	<b>N</b>	<b>Sünnist...&lt; 2 aastat</b>	<b>N</b>	<b>0,5...&lt; 2 aastat</b>	<b>N</b>	<b>Sünnist...&lt; 0,5 aastat</b>
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 1/2 LLOQ väärtusega (LLOQ = 0,5 µg/l).

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

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



konsentratsiooni 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 vääringute 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  
naatriumkroskarmelloos  
laktoosmonohüdraat  
hüpromelloos (2910)  
naatriumlauryülsulfaat  
magneesiumstearaat

#### Polümeerikate

makrogool (3350)  
hüpromelloos (2910)  
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 4 tundi.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Karbid sisaldavad 10, 14, 28 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist blistrites.

Karbid sisaldavad 10 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Mitmikpakendid sisaldavad 100 (10 pakendit 10 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Karbid sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blistrites. Keeratava polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid, mis sisaldavad 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### Tablettide purustamine

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

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. september 2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

Ravi alustuspakend

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Xarelto 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 24,13 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Iga 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 21,76 mg laktoosi (monohüdraadina), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

15 mg õhukese polümeerikattega tabletid: punased, ümmargused, kaksikkumerad tabletid (läbimõõt 6 mm, kumeruse raadius 9 mm), mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel „15“ ning kolmnurk.

20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: pruunikas-punased, ümmargused, kaksikkumerad tabletid (läbimõõt 6 mm, kumeruse raadius 9 mm), mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel „20“ ning kolmnurk.

## 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 tuleks kaaluda juhul kui SVT või KATE põhjuseks ei ole suured mööduvad riskifaktorid, idiopaatilise SVT või KATE puhul või kui patsiendil on varasemalt esinenud korduvat SVT-d või KATE-t.

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

Xarelto 4-nädalase ravi alustuspakend on mõeldud patsientidele, kes lähevad alates 22. päevast üle annuselt 15 mg kaks korda ööpäevas annusele 20 mg üks kord päevas (vt lõik 6.5).

Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul, kellel otsustatakse jätkata ravi pärast 22. päeva 15 mg-ga on saadaval ka pakendid, mis sisaldavad vaid 15 mg õhukese polümeerikattega tablette (vt annustamisjuhiseid lõigust „Patsientide erirühmad“).

Kui annuse võtmine jääb vahele 15 mg kaks korda ööpäevas võetava annusega ravifaasis (1...21. päev), peab patsient võtma Xarelto kohe, et tagada Xarelto ööpäevane annus 30 mg. Sellisel juhul võib korruga 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 Xarelto 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) Xareltole

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

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

#### Üleminek Xareltolt K-vitamiini antagonistidele (VKA)

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

Patsientidele, kes lähevad Xareltolt 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 Xarelto kui ka VKA-d, ei tohi INR-i määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Xarelto annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Xarelto järgmise annuse võtmist. Kui Xarelto 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 Xareltole

Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad lõpetama parenteraalse antikoagulandi manustamise ja alustama Xareltoga 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 Xareltoolt parenteraalsetele antikoagulantidele*

Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Xarelto 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 Xareltot 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*

Xarelto on vastunäidustatud patsientidele, kellel kaasneb maksahaigusega koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsusohu, 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*

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

### Manustamisviis

Xarelto on suukaudseks manustamiseks.

Tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

#### *Tablettide purustamine*

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

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

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge 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).

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 Xareltot võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsusnähtude esinemise suhtes. Seisundite korral, millega kaasneb suur verejooksu risk, tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Xarelto manustamine lõpetada (vt lõik 4.9).

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

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal on suurem veritsusrisk. Neid patsiente tuleb pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8).

Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

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

##### Neerufunktsiooni kahjustus

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

Xareltot tuleb kasutada ettevaatusega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi ravimeid, mis suurendavad rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

### Koostoime teiste ravimitega

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

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

### Verejooksu teised riskitegurid

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

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

### Vähkkasvajaga patsiendid

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

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

### Klapiproteesidega patsiendid

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

### Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

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

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

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

### Spinaal-/epiduraalanesteesia või punktsioon

Neuraksiaalse anesteesia (spinaal-/epiduraalanesteesia) või spinaal-/epiduraalpunktsiooni kasutamisel on trombembooliliste tüsistuste vältimiseks tromboosivastaseid ravimeid saavatel patsientidel epiduraal- või spinaalhematoomi tekkimise oht, mis võib põhjustada pikaajalise või püsiva paralüüsi. Nende juhtude riski võib suurendada püsiepiduraalkateetri kasutamine operatsioonijärgsel perioodil või hemostaasi mõjutavate ravimite samaaegne kasutamine. Risk võib suurened ka traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral. Patsiente tuleb sageli kontrollida neuroloogiliste häirete märkide ja sümptomite suhtes (nt tundetus või nõrkus jalgades, soolestiku või põie düsfunktsioon). Neuroloogilise häire märkamisel tuleb kiiresti panna diagnoos ja alustada ravi. Enne neuraksiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosiprofülaktilikaks antikoagulante saama. Puudub kliiniline kogemus 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 Xarelto 15 mg või Xarelto 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.

Xarelto 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 abiainetega kohta

Xarelto 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 ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid

Rivaroksabaani manustamine koos ketokonasooliga (400 mg üks kord 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 Xarelto kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste ainetega nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool või HIV proteaasi inhibiitoritega. Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

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

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja  $C_{max}$ -i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutada oluliseks kõrge riskiga patsientidel.

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja  $C_{max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja  $C_{max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

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

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

#### Antikoagulandid

Pärast enoksapariini (40 mg üksikannus) manustamist koos rivaroksabaaniga (10 mg üksikannus) täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa toimele ilma ühegi lisatoimeta hüübimisanalüüsidele (PT, aPTT). Enoksapariin ei mõjutanud rivaroksabaani farmakokineetikat.

Suurenenud veritsusohu tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente ravitakse samaaegselt mõnede teiste antikoagulantidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

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

Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt 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 suurenda verejooksu risk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele. Rivaroksabaani kliinilises programmis täheldati samaaegse kasutamise korral kõigis ravirühmades arvuliselt rohkem suuri või kliiniliselt olulisi mittersuuri 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<sub>trough</sub> 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

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

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

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

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

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

\*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani

\*\* Uuringust VOYAGER PAD

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

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

Näidustus	Mis tahes verejooks	Aneemia
VTE ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamiseks	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest
VTE ennetamine hospitaliseeritud patsientidel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT ja KATE ravi ning nende taastekke ennetamine	23% patsientidest	1,6% patsientidest
VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	39,5% patsientidest	4,6% patsientidest
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel	28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ÄKS-i järgselt	22 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	1,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	6,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	0,15 juhtu 100 patsiendiaasta** kohta
	8,38 juhtu 100 patsiendiaasta kohta <sup>#</sup>	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 Xarelto 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
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
Aneemia (k.a vastavad	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu			

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
laboratoorsed näitajad)	suurenemine) <sup>A</sup> , trombotsütopeenia			
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, süngoop			
<b>Silma kahjustused</b>				
Silma hemorraagia (k.a konjunktivi hemorraagia)				
<b>Südame häired</b>				
	Tahhükardia			
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
Hüpotensioon, hematoom				
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
<b>Seedetrakti häired</b>				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus <sup>A</sup> , kõhulahtisus, oksendamine <sup>A</sup>	Suukuivus			
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>				
Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsioon kahjustus, bilirubiini sisalduse suurenemine, vere leelisfosfataasi taseme suurenemine <sup>A</sup> , GGT taseme suurenemine <sup>A</sup>	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine (koos samaaegse ALAT-i suurenemisega või ilma selleta), kolestaas, hepatiit (sh hepatotsellulaarne kahjustus)		

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>				
Sügelus (k.a aeg-ajalt generaliseerunud sügelus), lööve, ekhümoos, kutaanne ja subkutaanne hemorraagia	Urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, DRESS-sündroom	
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>				
Jäsemevalu <sup>A</sup>	Hemartroos	Lihashemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhu-sündroom
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuria ja menorraagia <sup>B</sup> ), neerukahjustus (k.a kreatiniini sisalduse suurenemine veres, urea sisalduse suurenemine veres).				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudulikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni, antikoagulandiga seotud nefropaatia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>				
Palavik <sup>A</sup> , perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja asteenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem <sup>A</sup>		
<b>Uuringud</b>				
	LDH taseme suurenemine <sup>A</sup> , lipaasi taseme suurenemine <sup>A</sup> , amülaasi taseme suurenemine <sup>A</sup> .			
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>				
Protseduurijärgne hemorraagia (k.a postoperatiivne aneemia ja haava hemorraagia), kontusioon, haavast väljuv sekreet <sup>A</sup>		Vaskulaarne pseudoaneurüsm <sup>C</sup>		

A: täheldatud VTE profülaktikas täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamiseks.

B: täheldatud väga sageli SVT ja KATE ravis ning kordumise profülaktikas naistel vanuses < 55 aastat.

C: täheldatud aeg-ajalt aterotrombootiliste haigusseisundite ennetamisel ÄKS-i järgselt (pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni).

\* Valitud III faasi uuringutes rakendati eelmääratud valikulist kõrvaltoimete kohta andmete kogumise meetodit. Nende uuringute andmete analüüsimisel ei täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist ega tuvastatud ühtegi uut kõrvaltoimet.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Farmakoloogilise toime mehhanismi tõttu võib rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millises koostis osas või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määra või ulatusest (vt lõik 4.9 „Veritsuse kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskestade verejooksu (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kusetee, 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. Xarelto kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus või antikoagulandiga seotud nefropaatia. Seetõttu tuleb kõikide antikoagulante saavate patsientide seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest 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 läge ilma plasma keskmise ekspositsiooni edasise suurenemiseta. Saadaval on rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik spetsiaalne aine alfaandeksaneet (vt alfaandeksaneedi ravimi omaduste kokkuvõtet).

Rivaroksabaani üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda 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 koagulopatiast) või trombotsüütide ülekannet.

Kui ülalnimetatud meetmed ei aita verejooksu kontrolli alla saada, tuleb kaaluda kas Xa faktori inhibiitori toimet neutraliseeriva aine (alfaandeksaneet) manustamist, mis on rivaroksabaani



farmakodünaamilise toime suhtes antagonistlik või spetsiifilise prokoagulantse aine, nt protrombiinikompleksi kontsentradi (PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentradi (APCC) või rekombinantse faktor VIIa (r-FVIIa) manustamist. Nende ravimpreparaatide kasutamise kliiniline kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on käesoleval hetkel siiski väga piiratud. Soovitus põhineb ka piiratud mittekliinilistel andmetel. Tuleb kaaluda rekombinantse faktor VIIa annuse muutmist ja tiitrimist olenevalt verejooksu paranemisest. Suurte verejooksude puhul tuleb võimalusel (spetsialisti olemasolu korral) kaaluda konsulteerimist koagulatsioonialase eksperdiga (vt lõik 5.1).

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

Rivaroksabaan on suukaudse biosaadavusega väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välimised teed, inhibeerides nii trombiini moodustumist kui ka 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 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 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 venoosse trombemboolia ravi, kestis sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust ravi lisaks 6 või 12 kuud. 20 mg üks kord ööpäevas manustatavat rivaroksabaani võrreldi platseeboga.

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

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

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

Uuringus Einstein DVT (vt tabel 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 tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ( $p = 0,932$  koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI: 0,35...1,35).

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

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

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

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

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

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

Uuringus Einstein PE (vt tabel 5) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas samaväärne enoksapariini/VKA-ga ( $p = 0,0026$  (samaväärsuse test); HR: 1,123 (0,749...1,684)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhtega 0,849 ((95% CI: 0,633...1,139), nominaalse  $p$ -väärtusega  $p = 0,275$ ). INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 63% keskmisest ravil oldud 215-st päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 57%, 62% ning 65% ajast. Enoksapariini/VKA grupis ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikus 2...3 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtumite esinemist ( $p = 0,082$  koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI: 0,277...1,484).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas

\*  $p < 0,0001$  (paremus), HR 0,185 (0,087...0,393)

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

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

\* p < 0,001 (paremus) rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,34 (0,20...0,59)

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

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

<sup>++</sup> Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas vs. ASA 100 mg üks kord ööpäevas; HR = 0,32 (0,18...0,55), p < 0,0001 (nominaalne)

Lisaks III faasi uuringute programmile EINSTEIN, viidi läbi ka prospektiivne mittesekkuv avatud kohortuuring (XALIA), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh korduv VTE, suured verejooksud ja surm) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 5142 ägeda süvaveenitromboosiga patsienti, kellel uuriti kliinilises tavapraktikas rivaroksabaani pikaajalise kasutamise ohutust võrrelduna standardse antikoagulantraviga. Suurte verejooksude, korduva VTE ja surma (mis tahes põhjusel) esinemissagedused olid vastavalt 0,7%, 1,4% ja 0,5%.

Erinevate ravirühmade patsientide uuringueelsed näitajad ei olnud sarnased. Ravirühmadevahelisi erinevusi esines sh vanuse, vähkkasvaja olemasolu ning neerufunktsiooni kahjustuse osas.

Uuringueelsete erinevuste kohandamiseks kasutati eelnevalt määratletud tõenäosusel põhinevat stratifitseeritud analüüsi, kuid sellest hoolimata võisid segavad faktorid siiski uuringu tulemusi mõjutada. Kohandatud riskitiheduste suhted rivaroksabaani ja standardravi võrdluses olid järgmised: suured verejooksud 0,77 (95% CI 0,40...1,50), korduv VTE 0,91 (95% CI 0,54...1,54), surm (mis tahes põhjusel) 0,51 (95% CI 0,24...1,07).

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

Müügiloa saamise järgsesse mittesekkuvasse uuringusse oli kaasatud neljast riigist enam kui 40 000 patsienti (vähkkasvaja diagnoosita anamneesis), kes said SVT ja KATE raviks või taastekke ennetamiseks rivaroksabaani. Patsiendi hospitaliseerimist vajanud sümptomaatilise/kliiniliselt väljendunud VTE ja teiste trombembooliate esinemissagedus 100 patsiendiaasta kohta oli vahemikus 0,64 (95% CI 0,40...0,97) Ühendkuningriigis kuni 2,30 (95% CI 2,11...2,51) Saksamaal.

Hospitaliseerimist vajanud veritsuste esinemissagedused 100 patsiendiaasta kohta olid järgmised: intrakraniaalne veritsus 0,31 (95% CI 0,23...0,42); seedetrakti veritsus 0,89 (95% CI 0,67...1,17); urogenitaalne veritsus 0,44 (95% CI 0,26...0,74); teised veritsused 0,41 (95% CI 0,31...0,54).

#### Kõrge riskiga antifosfolipiidsündroomiga patsiendid, kellel kõik kolm näitajat on positiivsed

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

## Lapsed

Xarelto 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 bioaadavus 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 bioaadavus 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 bioaadavusele. 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 bioaadavus 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 bioaadavus (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 bioaadavuse 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 resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, Bcrp) substraat. Muutumatu kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenooset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel plasmasst lõpliku poolväärtusajaga 5...9 tundi, eakatel inimestel lõpliku poolväärtusajaga 11...13 tundi.

## Eirühmad

### *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. Seandumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani eliminatsioon neerude kaudu sarnaselt mõõduka neerukahjustusega patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

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

### *Neerukahjustus*

Kreatiini kliirensi mõõtmistulemused näitasid rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiini 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 kreatiini kliirens on < 15 ml/min, andmed puuduvad. Plasmavalkudega ulatusliku seandumise tõttu eeldatakse, et rivaroksabaan ei ole dialüüsitav. Patsientidel kreatiini kliirensiga < 15 ml/min ei ole ravimit soovitatav kasutada. Patsientidel kreatiini kliirensiga 15...29 ml/min, tuleb rivaroksabaani kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

### Patsientide farmakokineetilised andmed

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



### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5...30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini  $E_{max}$  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

Xarelto ravi alustuspakend on spetsiaalselt mõeldud täiskasvanud patsientidele ega sobi lastel kasutamiseks.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos  
naatriumkroskarmelloos  
laktoosmonohüdraat  
hüpromelloos (2910)  
naatriumlaaurüülsulfaat  
magneesiumstearaat

#### Polümeerikate

makrogool (3350)  
hüpromelloos (2910)  
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 4 tundi.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ravi alustuspakend ravi esimeseks 4 nädalaks:

Voldikpakend sisaldab 49 õhukese polümeerikattega tabletti PP/alumiiniumfooliumist blistrites: 42 õhukese polümeerikattega tabletti tugevusega 15 mg ja 7 õhukese polümeerikattega tabletti tugevusega 20 mg.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### Tablettide purustamine

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

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/040

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. september 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 1 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm graanuleid sisaldab 19,7 mg rivaroksabaani (*rivaroxabanum*).

Ühes pudelis on 51,7 mg rivaroksabaani või 103,4 mg rivaroksabaani.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab suukaudne suspensioon üks milliliiter 1 mg rivaroksabaani.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks milliliiter manustamiskõlblikuks muudetud suukaudset suspensiooni sisaldab 1,8 mg naatriumbensoaati (E 211), vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid

Valged graanulid

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Venoosse trombemboolia (VTE) ravi ja VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel, imikutel ja väikelastel, alla 18-aastastel lastel ja noorukitel pärast vähemalt 5-päevast esialgset parenteraalset ravi antikoagulantidega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Annuse suurus ja manustamissagedus määratakse kehakaalu põhjal (vt tabel 1).

**Tabel 1. Xarelto soovitatav annus lastel alates ajalistest vastsündinutest (pärast vähemalt 10-päevast suukaudset toimet ja kehakaaluga vähemalt 2,6 kg) kuni alla 18-aastastele lastele**

Kehakaal [kg]		Raviskeem rivaroksabaani annus			Ööpäevane koguannus	Sobiv sinine süstal
		(1 mg rivaroksabaani vastab 1 ml suspensioonile)				
Min	Max	üks kord ööpäevas	kaks korda ööpäevas	kolm korda ööpäevas		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30	5 mg			10 mg	5 ml või 10 ml
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Tagamaks raviannuse toime säilimist tuleb regulaarselt jälgida lapse kehakaalu ja üle vaadata määratud annus. See on eriti oluline alla 12 kg kaaluvate laste puhul. Annust võib kohandada vaid kehakaalu muutuse alusel.

*Manustamissagedus:*

- *Raviskeem üks kord ööpäevas*  
Annused tuleb manustada ligikaudu iga 24 tunni järel.
- *Raviskeem kaks korda ööpäevas*  
Annused tuleb manustada ligikaudu iga 12 tunni järel.
- *Raviskeem kolm korda ööpäevas*  
Annused tuleb manustada ligikaudu iga 8 tunni järel.

Patsientidel kehakaaluga 2,6 kg kuni 30 kg tohib kasutada ainult suukaudset suspensiooni. Ärge poolitage Xarelto tablette ega kasutage väiksema tugevusega Xarelto tablette lastel kehakaaluga kuni 30 kg.

Patsientidele kehakaaluga vähemalt 30 kg saab manustada Xarelto suukaudset suspensiooni või 15 mg või 20 mg tablette üks kord ööpäevas.

Xarelto suukaudse suspensiooni pakendis on kas 1 ml või 5 ml ja 10 ml sinised süstlad (suusüstlad) koos vastava adapteriga. Täpseks annustamiseks on soovitatav kasutada järgmisi siniseid süstlaid (vt tabel 1):

- 1 ml sinist süstalt (jaotistega 0,1 ml) tuleb kasutada patsientidel kehakaaluga alla 4 kg;
- 5 ml sinist süstalt (jaotistega 0,2 ml) võib kasutada patsientidel kehakaaluga 4 kg kuni < 30 kg;
- 10 ml sinist süstalt (jaotistega 0,5 ml) on soovitatav kasutada ainult patsientidel kehakaaluga 12 kg või rohkem.

Patsientidel kehakaaluga 12 kg kuni < 30 kg võib kasutada kas 5 ml või 10 ml siniseid süstlaid.

Tagamaks õiget manustamist peaks tervishoiutöötaja patsiendile või tema hooldajale soovitama, millist sinist süstalt kasutada.

Ravimi pakendis sisaldub ka kasutusjuhend.

*Ravi alustamine*

- *Ajalised vastsündinud kuni alla 6 kuu vanused imikud*  
Lastel (ajalised vastsündinud kuni alla 6 kuu vanused imikud), kes sündisid vähemalt 37 rasedusnädalal, kehakaaluga vähemalt 2,6 kg ja keda on suukaudselt toidetud vähemalt 10 päeva, tuleb ravi alustada pärast vähemalt 5-päevast esialgset parenteraalset antikoagulantravi (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Xarelto annus põhineb kehakaalul; manustamiseks kasutatakse suukaudset suspensiooni (vt tabel 1).

- *Lapsed vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat*  
Lastel vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat tuleb ravi alustada pärast vähemalt 5-päevast esialgset parenteraalset antikoagulantravi (vt lõik 5.1). Xarelto annus põhineb kehakaalul (vt tabel 1).

#### *Ravi kestus*

- *Kõik lapsed, v.a alla 2-aastased kateetriga seotud tromboosiga lapsed*  
Ravi tuleb jätkata 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 kordumise riski võrdluses võimaliku veritsusohuga.
- *Alla 2-aastased kateetriga seotud tromboosiga lapsed*  
Ravi tuleb jätkata vähemalt 1 kuu. Kliinilise vajaduse korral võib ravi pikendada kuni 3 kuuni. Pärast ühekuulist ravi tuleb individuaalselt hinnata raviga jätkamise kasu ja riske, võttes arvesse tromboosi kordumise riski võrdluses võimaliku veritsusohuga.

#### *Vahelejäänud annus*

- *Raviskeem üks kord ööpäevas*  
Annuse võtmisel üks kord ööpäevas tuleb ununenud annus võtta niipea kui võimalik, kuid ainult samal päeval. Kui see ei ole võimalik, tuleb jätta annus vahele ja jätkata järgmisel päeval ravimi võtmist nagu varem. Patsient ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- *Raviskeem kaks korda ööpäevas*  
Annuse võtmisel kaks korda ööpäevas tuleb ununenud hommikune annus võtta niipea kui võimalik, selle võib võtta ka koos õhtuse annusega. Õhtuse ununenud annuse võib võtta ainult samal õhtul, patsient ei tohi võtta järgmisel hommikul kahte annust.
- *Raviskeem kolm korda ööpäevas*  
Annuse võtmisel kolm korda ööpäevas tuleb jätkata tavapäraselt kolm korda ööpäevas manustamist (ligikaudu 8 tunni vahedega), ununenud annust ei ole vaja järgi võtta.

Järgmisel päeval peab laps jätkama tavapärase raviskeemiga üks, kaks või kolm korda ööpäevas.

#### *Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Xareltole*

Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad alustama Xareltoiga 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 Xareltole parenteraalsetele antikoagulantidele*

Xarelto manustamine tuleb lõpetada ja parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, millal tulnuks võtta Xarelto järgmine annus.

#### *Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) Xareltole*

Ravi VKA-dega tuleb lõpetada ja Xarelto ravi tuleb alustada siis, kui rahvusvaheline standardsuhe (INR) on  $\leq 2,5$ .

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

#### *Üleminek Xareltole K-vitamiini antagonistidele (VKA)*

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

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

#### Patsientide erirühmad

##### Neerufunktsiooni kahjustus

- Kerge neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 50...80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 1-aastased ja vanemad lapsed: tuginedes täiskasvanute ja laste (piiratud hulgal) kohta kogutud andmetele ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).
- Mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 1-aastased ja vanemad lapsed: Xarelto manustamine ei ole soovitatav, sest vastavad kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 4.4).
- Alla 1-aastased lapsed: neerufunktsiooni tuleb hinnata ainult seerumi kreatiniinisalduse abil. Xarelto ei soovitata manustada alla 1-aastastele lastele, kelle seerumi kreatiniinisalduse näitaja on üle 97,5. protsentiili (vt tabel 2), kuna vastavad andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

**Tabel 2. Seerumi kreatiniinisalduse referentsväärtused alla 1 aasta vanustel lastel (Boer *et al.*, 2010)**

Vanus	Kreatiniini 97,5. protsentiil (µmol/l)	Kreatiniini 97,5. protsentiil (mg/dl)
1 päev	81	0,92
2 päeva	69	0,78
3 päeva	62	0,70
4 päeva	58	0,66
5 päeva	55	0,62
6 päeva	53	0,60
7 päeva	51	0,58
2 nädalat	46	0,52
3 nädalat	41	0,46
4 nädalat	37	0,42
2 kuud	33	0,37
3 kuud	30	0,34
4...6 kuud	30	0,34
7...9 kuud	30	0,34
10..12 kuud	32	0,36

##### Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega laste kohta kliinilised andmed puuduvad.

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

##### Kehakaal

Lastel määratakse annus kehakaalu põhjal (vt eespool lõik „Annustamine“).

##### Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

##### Lapsed

Xarelto ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat muudel näidustustel kui venoosse trombemboolia (VTE) ravi ja VTE taastekke ennetamine ei ole tõestatud. Vastavad andmed teiste näidustuste kohta puuduvad või on ebapiisavad (vt ka lõik 5.1). Seetõttu ei soovitata Xarelto kasutada alla 18-aastastel lastel teistel näidustustel kui VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine.

### Manustamisviis

Xarelto on suukaudseks manustamiseks.

Suukaudset suspensiooni tuleb võtta toitmise ajal või koos toiduga (vt lõik 5.2).

Suukaudse suspensiooni valmistamise ja manustamise juhised on toodud lõigus 6.6.

Suukaudset suspensiooni võib manustada ka nasogastraal- või maosondi kaudu (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

Pärast iga annust peab kohe manustama ühe tavapärase vedeliku koguse (sinna hulka võib arvestada ka toitmiseks kasutatava vedeliku koguse).

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.

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 (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. Siiä võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge veritsusriskiga pahaloomuline kasvaja; hiljutine aju või lüüisamba vigastus; hiljutine aju-, lüüisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariksüd; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonekonna häired.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, daltepariin jne), hepariini derivaatide (fondapariinuks jne), suukaudsete antikoagulantidega (varfariin, 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.

Rivaroksabaani annust ei saa usaldusväärselt määrata järgmistele patsiendipopulatsioonidele, kuna neil ei ole ravimi kasutamist uuritud. Seetõttu ei soovitata rivaroksabaani kasutada alla 6 kuu vanustel lastel:

- kes sündisid varem kui 37. rasedusnädalal või
- kelle kehakaal on alla 2,6 kg või
- keda on suukaudselt toidetud alla 10 päeva.

### Verejooksu risk

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

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

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal on suurem veritsusrisk. Neid patsiente tuleb pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8).

Iga ootamatu hemoglobiinitaseme või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

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

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

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Xarelto ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 1-aastastel või vanematel lastel, kuna vastavad kliinilised andmed puuduvad. Xarelto ei soovitata kasutada alla 1-aastastel lastel, kelle seerumi kreatiniinisalduse näitaja on üle 97,5. protsentiili, kuna vastavad kliinilised andmed puuduvad.

#### Koostoime teiste ravimitega

Kliinilised andmed puuduvad laste kohta, kes saavad süsteemset ravi ravimitega, mis on samaaegselt nii CYP 3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid.

Xarelto ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste ainetega (näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir). Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid ning võivad seetõttu suurendada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral (keskmiselt 2,6 korda), mis võib suurendada veritsemisohtu (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 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). Xarelto ohutust ja efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et see ravim tagab nendel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi Xareltoga 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, kardioliipiinivastased 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

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

#### Spinaal-/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

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

Vähendamaks rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või lumbaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku veritsusriski, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleks 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. Neuraksiaalse kateetri paigaldamise/eemaldamise aja kohta Xareltoga 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 Xarelto 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.

Xarelto 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).

#### Nahareaktsioonid

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

#### Teave abiainetega kohta

Xarelto suukaudse suspensiooni graanulid sisaldavad 1,8 mg naatriumbensoaati (E 211) ühes milliliitris suukaudses suspensioonis. Naatriumbensoaat võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasus). Albumiiniga seondumata bilirubiini sisalduse tõus veres suurendab neonataalse ikteruse teket, mis võib areneda kernikteruseks (konjugeerimata bilirubiin ladestub ajutuumades).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, 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 Xarelto kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asooli tüüpi seentevastaste ainetega nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool või HIV proteaasi inhibiitoritega. Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

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

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4 ja P-gp-d mõõdukalt, põhjustas rivaroksabaani keskmise AUC ja  $C_{max}$ -i 1,3-kordset suurenemist. Enamikul patsientidest ei ole koostoimed erütromütsiiniga tõenäoliselt kliiniliselt olulised, kuid need võivad osutada oluliseks kõrge riskiga patsientidel.

Erütromütsiin (500 mg kolm korda ööpäevas) põhjustas kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega rivaroksabaani keskmise AUC 1,8-kordset suurenemist ja  $C_{max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Võrdluses normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega põhjustas erütromütsiin mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel rivaroksabaani keskmise AUC 2,0-kordset suurenemist ja  $C_{max}$ -i 1,6-kordset suurenemist. Erütromütsiini ja neerufunktsiooni kahjustuse toime on samasuunaline (vt lõik 4.4).

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

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

#### Antikoagulandid

Pärast enoksapariini (40 mg üksikannus) manustamist koos rivaroksabaaniga (10 mg üksikannus) täheldati aditiivset toimet anti-faktor Xa toimele ilma ühegi lisatoimeta hüübimisanalüüsidele (PT, aPTT). Enoksapariin ei mõjutanud rivaroksabaani farmakokineetikat.

Suurenenud veritsusohu tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente ravitakse samaaegselt mõnede teiste antikoagulantidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### MSPVA-d/trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

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

Rivaroksabaani manustamisel koos 500 mg atsetüülsalitsüülhappega kliiniliselt 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 veritsemisaja 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 suurenda verejooksu risk, kuna on teateid nende ainete mõjust trombotsüütidele.

Rivaroksabaani kliinilises programmis täheldati samaaegse kasutamise korral kõigis ravirühmades arvuliselt rohkem suuri või kliiniliselt olulisi mittersuuri 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

Xarelto ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna Xarelto 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 neid peavad ravi ajal rivaroksabaaniga rasestumisest hoiduma.

#### Imetamine

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

Xarelto mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud sünkooipi (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 3. 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 VTE taastekke ennetamine ajalistel vastsündinutel ja alla 18-aastastel lastel pärast antikoagulantidega tavaravi alustamist	329	Kehakaalu järgi kohandatud annus, millega saavutatakse sarnane ekspositsioon, kui täiskasvanutel, keda ravitakse SVT näidustusel rivaroksabaani annusega 20 mg üks kord ööpäevas	12 kuud
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel	7750	20 mg	41 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidoogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine KAH-iga/PAH-iga patsientidel	18 244	5 mg koosmanustatuna ASA-ga või ainult 10 mg	47 kuud
	3256**	5 mg koosmanustatuna ASA-ga	42 kuud

\*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani

\*\* Uuringust VOYAGER PAD

Rivaroksabaani saavatel patsientidel oli kõige sagedamini teada antud kõrvaltoime veritsemine (tabel ) (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 4. 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 <sup>#</sup>	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 5 on kokkuvõte Xarelto 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 5. 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
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsütoos (k.a trombotsüütide arvu suurenemine) <sup>A</sup> , trombotsütopeenia			
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid sh anafülaktiline šokk	
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
Pearinglus, peavalu	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia, süngoop			
<b>Silma kahjustused</b>				
Silma hemorraagia (k.a konjunktiivihemorraagia)				
<b>Südame häired</b>				
	Tahhükardia			
<b>Vaskulaarsed häired</b>				
Hüpotensioon, hematoom				
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>				
Ninaverejooks, veriköha			Eosinofiilne pneumoonia	
<b>Seedetrakti häired</b>				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus <sup>A</sup> , kõhulahtisus, oksendamine <sup>A</sup>	Suukuivus			
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>				
Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini sisalduse suurenemine, vere leelisfosfataasi	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine (koos samaaegse		

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



Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
hemorraagia), kontusioon, haavast väljuv sekreet <sup>A</sup>				

A: täheldatud VTE profülaktikas täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveliigese proteesi paigaldamiseks.

B: täheldatud väga sageli SVT ja KATE ravis ning kordumise profülaktikas naistel vanuses < 55 aastat.

C: täheldatud aeg-ajalt aterotrombootiliste haigusseisundite ennetamisel ÄKS-i järgselt (pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni).

\* Valitud III faasi uuringutes rakendati eelmääratud valikulist kõrvaltoimete kohta andmete kogumise meetodit. Nende uuringute andmete analüüsimisel ei täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist ega tuvastatud ühtegi uut kõrvaltoimet.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Farmakoloogilise toime mehhanismi tõttu võib rivaroksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millises koost või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määra või ulatusest (vt lõik 4.9 „Veritsuse kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalise rivaroksabaaniga ravimise korral sagedamini limaskestast verejookse (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kusetee, 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. Xarelto 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.

### 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"). Laste kohta on andmeid piiratud hulgal. Täiskasvanutel eeldatakse piiratud imendumise tõttu raviannusest suuremate rivaroksabaani annuste juures (50 mg ja enam) nn toime lage ilma plasma keskmise ekspositsiooni edasise suurenemiseta; supratherapeutiliste annuste kohta lastel andmed puuduvad.

Rivaroksabaani farmakodünaamilise toime suhtes antagonistliku spetsiaalse aine efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Rivaroksabaani üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda aktiivsöe kasutamist. Tõenäoliselt ei ole rivaroksabaan dialüüsitav, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

#### 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 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 (vt lõik 5.1).

Protamiinsulfaat ja K-vitamiin ei mõjuta eeldatavasti rivaroksabaani antikoagulantset toimet.

Traneksaanhappe kasutamise kogemus rivaroksabaani saavatel patsientidel on piiratud. Kogemus puudub aminokapronhappe ja aprotiniini kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel täiskasvanutel. Puudub kogemus nende ainete kasutamise kohta rivaroksabaani saavatel lastel. Puudub teaduslik põhjendus süsteemse hemostaatikumi desmopressiini kasu kohta ja kogemus selle kasutamisest rivaroksabaani saavatel inimestel.

### **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 inhibeerii 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. Tavapärasel kliinilises praktikas puudub rivaroksabaaniga ravi ajal vajadus jälgida 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 ( $\mu\text{g/l}$ ) määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsides (rivaroksabaani plasmakontsentratsioonide vahemikud lastel vt lõik 5.2 tabel 8). 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

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

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

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

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE. Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli suurte verejooksude ja kliiniliselt oluliste mittersuurte verejooksude koondnäitaja. Sõltumatu hindamiskomitee, kellele oli ravirühmadesse jaotus pimentatud, hindas tsentraalselt kõiki efektiivsuse ja ohutuse tulemusnäitajaid. Efektiivsuse ja ohutuse tulemused on esitatud tabelites 6 ja 7 allpool.

VTE kordumist esines rivaroksabaani ravirühmas 4 patsiendil 335-st ja võrdlusravimi rühmas 5 patsiendil 165-st. Suurtest ja kliiniliselt olulistest mittersuurtest 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 6. 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 7. Ohutuse tulemusnäitajad uuringu põhiperioodi lõpus**

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

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

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

*Tromboosi profülaktika kaasasündinud südamehaigusega lastel pärast Fontani protseduuri*  
Rivaroksabaani efektiivsust ja ohutust tromboosi profülaktikas hinnati prospektiivses avatud kaheosalises uuringus UNIVERSE (uuringu B osa oli aktiivse võrdlusravimiga) 110 kaasasündinud südamehaigusega lapsel, kellele oli 4 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist tehtud Fontani protseduur. Uuringus võrreldi 12 kuu jooksul rivaroksabaani ja atsetüülsalitsüülhappe kasutamist tromboosi profülaktikas 2...8-aastastel ühe funktsioneeriva vatsakesega lastel, kellele oli tehtud Fontani protseduur. Patsiendid said kas kehakaalu järgi kohandatud annuses rivaroksabaani ([N = 76], ekspositsioon vastas 10 mg ööpäevasele annusele täiskasvanutel) või atsetüülsalitsüülhapet ([N = 34] annuses ca 5 mg/kg). UNIVERSE uuringus tromboosi profülaktikaks kasutatud annused oli seega väiksemad laste VTE raviks heakskiidetud annustest.

Trombembooliat esines UNIVERSE uuringus üksikutel juhtudel (rivaroksabaani rühmas 1 [1,6%] vs atsetüülsalitsüülhappe rühmas 3 [8,8%]). Verejooksude esinemine oli uuringurühmades sarnane: rivaroksabaani rühmas 5 (7,8%) kliiniliselt olulist verejooksu (sh 1 suur) ja atsetüülsalitsüülhappe rühmas 3 (8,8%) kliiniliselt olulist verejooksu (neist mitte ükski suur).

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

## 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 bioaadavus on 2,5 mg ja 10 mg tabletiannuse korral suur (80...100%) ega olene tühjast või täis kõhust.

Tühja kõhuga võetava 20 mg tableti puhul oli vähenenud imendumise tõttu suukaudne bioaadavus 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 bioaadavusele.

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 bioaadavus ja imendumismäär.

Suukaudse suspensiooni graanulid on bioekvivalentsed turustatavate 10 mg tablettidega (manustatuna tühja kõhuga) ja ka 20 mg tablettidega (manustatuna täis kõhuga).

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

Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletiivormiga 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 bioaadavus (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 bioaadavuse 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 bioaadavus teada. Suurenevate annuste puhul tuvastati suhtelise bioaadavuse vähenemine (mg/kg kehakaalu kohta), mis viitab piiratud imendumisele suuremate annuste puhul (isegi koos toiduga manustamisel). Rivaroksabaani suukaudset suspensiooni 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 hüdrolyüs on biotransformatsiooni peamised protsessid. Vastavalt *in vitro* uuringutele on rivaroksabaan transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, Bcrp) substraat. Muutumatu kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse intravenooset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist hakkab eliminatsiooni piirama imendumismäär. Rivaroksabaan elimineeritakse noortel inimestel 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 ( $t_{1/2}$ ) geomeetiline 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

#### *Maksakahjustus*

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

### *Neerukahjustus*

Kliinilised andmed mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 1-aastaste või vanemate laste ja alla 1-aastaste laste (kelle seerumi kreatiniinisalduse näitaja on üle 97,5. protsentiili) kohta puuduvad (vt lõik 4.4).

Täiskasvanutel näitasid kreatiini kliirensi mõõtmistulemused rivaroksabaani kontsentratsiooni suurenemist, mis oli seotud neerufunktsiooni langusega. Kerge (kreatiini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiini 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 kreatiini kliirens on < 15 ml/min, andmed puuduvad.

Plasmavalkudega ulatusliku seondumise tõttu eeldatakse, et rivaroksabaan ei ole dialüüsitav.

### *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.

### *Erinevad kehakaalu kategooriad*

Täiskasvanutel mõjutasid äärmuslikud kehakaalu väärtused (< 50 kg või > 120 kg) rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vaid vähesel määral (vähem kui 25%). 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.

### Patsientide farmakokineetilised andmed

Tabelis 8 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 8. Kokkuvõtlikud statistilised andmed rivaroksabaani plasmakontsentratsioonide kohta ( $\mu\text{g/l}$ ) (geomeetriline keskmine, 90% ennustusintervall) püskontsentratsiooni tingimustes raviskeemi ja vanuse järgi**

Ajavahemikud								
<b>Üks kord ööpäevas</b>	N	<b>12...&lt; 18 aastat</b>	N	<b>6...&lt; 12 aastat</b>				
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)				
<b>Kaks korda ööpäevas</b>	N	<b>6...&lt; 12 aastat</b>	N	<b>2...&lt; 6 aastat</b>	N	<b>0,5...&lt; 2 aastat</b>		
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.)		
<b>Kolm korda ööpäevas</b>	N	<b>2...&lt; 6 aastat</b>	N	<b>Sünnist...&lt; 2 aastat</b>	N	<b>0,5...&lt; 2 aastat</b>	N	<b>Sünnist...&lt; 0,5 aastat</b>
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, ingl *lower limit of quantification*) alla jäävad väärtused  $1/2$  LLOQ väärtusega (LLOQ = 0,5  $\mu\text{g/l}$ ).

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

Rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni farmakokineetilist/farmakodünaamilist (PK/PD) seost mitme farmakodünaamilise tulemusnäitajaga (Xa faktori inhibeerimine, PT, aPTT, Heptest) hinnati pärast mitmesuguste annuste (5...30 mg kaks korda ööpäevas) manustamist. Rivaroksabaani kontsentratsiooni ja Xa faktori aktiivsuse vahelist seost kirjeldas kõige paremini  $E_{\text{max}}$  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  $\mu\text{g/l}$ ). II ja III faasi farmakokineetilise/farmakodünaamiliste analüüside tulemused olid kooskõlas tervetel uuringus osalejatel määratud andmetega.

### **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 vääringute sagenemist ning platsenta muutusi. Rottide sünnieelses ja -järgses uuringus täheldati järglaste elujõulisuse vähenemist annustel, mis olid emasloomadele toksilised.

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

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Veevaba sidrunhape (E 330)  
Hüpromelloos (E 2910)  
Mannitool (E 421)  
Mikrokristalliline tselluloos ja naatriumkarmelloos  
Naatriumbensoaat (E 211)  
Sukraloos (E 955)  
Ksantaankummi (E 415)  
Magus ja kreemine lõhna- ja maitseaine: lõhna- ja maitseained, maltodekstriin (mais), propüleenglükool (E 1520) ja kummiaraabik (E 414).

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suspensioon stabiilne 14 päeva.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Valmistatud suspensiooni hoida püstiasendis.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Xarelto 1 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid on pakendatud karpi, mis sisaldab:

- Lastele kehakaaluga **alla 4 kg**:
  - üks lastekindla keeratava korgiga suletud pruun 100 ml klaaspudel, mis sisaldab 2,625 g graanuleid (vastab 51,7 mg rivaroksabaanile);
  - kaks sinist 1 ml süstalt 0,1 ml jaotistega;
  - üks adapter pudeli ja siniste süstalde jaoks;
  - üks 50 ml veesüstal 1 ml jaotistega.

või

- Lastele kehakaaluga **4 kg ja rohkem**:
  - üks lastekindla keeratava korgiga suletud pruun 250 ml klaaspudel, mis sisaldab 5,25 g graanuleid (vastab 103,4 mg rivaroksabaanile);
  - kaks sinist 5 ml süstalt 0,2 ml jaotistega;
  - kaks sinist 10 ml süstalt 0,5 ml jaotistega;
  - üks adapter pudeli ja siniste süstalde jaoks;
  - üks 100 ml veesüstal 2 ml jaotistega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Suspensioon

Enne manustamist tuleb graanulid suspendeerida gaseerimata vees homogeenseks suspensiooniks, mille kontsentratsioon on 1 mg/ml.

Kasutatava vee kogused:

- 50 ml vett 2,625 g graanuleid sisaldava 100 ml mahuga pudeli puhul;
- 100 ml vett 5,25 g graanuleid sisaldava 250 ml mahuga pudeli puhul.

Pärast lahustamist tuleb pudelit loksutada 60 sekundit ja enne iga manustamist 10 sekundit.

Lahustamise tulemusel tekib valge või valkjas suspensioon.

Pakendis olevad sinised süstlad (1 ml, 5 ml või 10 ml) on ette nähtud annuse manustamiseks pärast lahuse valmistamist (vt lõik 4.2, tabel 1).

Suukaudse suspensiooni valmistamise ja manustamise täpsed juhised on toodud ravimi pakendis olevas kasutusjuhendis ja ka videos, mille leiab skaneerides patsiendi hoiatuskaardil (sisaldub samuti ravimi karbis) olevat QR-koodi.

Suspensiooni võib manustada nasogastraalsondi või maosondi kaudu. Enne Xarelto manustamist tuleb kontrollida sondi paigutus maos. Kuna rivaroksabaani imendumine sõltub toimeaine vabanemise kohast, tuleb vältida rivaroksabaani manustamist maost kaugemale, sest see võib väheneda imendumist ja ravimi ekspositsiooni. Pärast manustamist tuleb toitesondi loputada veega, misjärel on kohe vajalik nasogastraalne või gatraalne toitmine.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/050-051

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. september 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti 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 vastutavate tootjate nimi ja aadress

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Itaalia

Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Saksamaa

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 Xareltot välja kirjutada/kasutada võivatele arstidele õppepaketi. Õppepaketi eesmärk on suurendada teadlikkust Xarelto-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 III lisas];
- patsiendi hoiatuskaarte (Xarelto suukaudse suspensiooni graanulite jaoks) [tekst on toodud III lisas].

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

Ravimit määravale arstile mõeldud juhend peab sisaldama järgmist ohutusosalast 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.
- Kõiki lapsevanemaid, lapse hooldajaid ja lapsi, kellele on välja kirjutatud Xarelto suukaudse suspensiooni graanulid, tuleb nõustada:
  - kuidas suukaudset suspensiooni valmistada ja manustada.

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

Xarelto suukaudse suspensiooni graanulite korrektse lahustamise ja käsitlemise tagamiseks koostab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele ja laste hooldajatele mõeldud video, mis on saadaval ettevõtte veebilehel (vastavalt kohalikele nõuetele). Vastavalt riikliku pädeva asutusega kokku lepitud kommunikatsiooniplaanile teavitab müügiloa hoidja potentsiaalseid ravimi väljakirjutajaid video asukohast, juhendamise vajalikkusest ja selle dokumenteerimisest.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**2,5 MG VÄLISKARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 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

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
168 õhukese polümeerikattega tabletti  
196 õhukese polümeerikattega tabletti  
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/025	14 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/026	28 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/027	56 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/028	60 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/029	98 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/030	168 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/031	196 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/032	10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/033	100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/035	30 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/041	20 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/047	14 õhukese polümeerikattega tabletti	(PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

xarelto 2,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****2,5 MG MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (sh SININE RAAM)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

Mitmikpakend: 100 (10 pakendit á 10 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/034 100 õhukese polümeerikattega tabletti (10 x 10 x 1) (mitmikpakend)  
(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 2,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****2,5 MG MITMIKPAKENDI SEES OLEV ÜKSIKPAKEND (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

**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 TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/034 100 õhukese polümeerikattega tabletti (10 x 10 x 1) (mitmikpakend)  
(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

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

xarelto 2,5 mg

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

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

**2,5 MG ÜHEANNUSELINE BLISTER (10 x 1 TABLETTI)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 2,5 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



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

**2,5 MG 10 TABLETIGA BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 2,5 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

**2,5 MG 14 TABLETIGA BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 2,5 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

*Päikese sümbol*  
*Kuu sümbol*

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**2,5 MG VÄLISKARP JA HDPE-st PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

100 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**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/046 100 õhukese polümeerikattega tabletti (HDPE-st pudel)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim. (ainult pudeli etiketil, ei kohaldu väliskarbile)

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 2,5 mg (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

SN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

NN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### 10 MG VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 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

5 õhukese polümeerikattega tabletti  
10 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/001 5 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blistrid)  
EU/1/08/472/002 10 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blistrid)  
EU/1/08/472/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blistrid)  
EU/1/08/472/004 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist  
blistrid)  
EU/1/08/472/005 5 õhukese polümeerikattega tabletti (PP/alumiiniumfooliumist blistrid)  
EU/1/08/472/006 10 õhukese polümeerikattega tabletti (PP/alumiiniumfooliumist blistrid)  
EU/1/08/472/007 30 õhukese polümeerikattega tabletti (PP/alumiiniumfooliumist blistrid)  
EU/1/08/472/008 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (PP/alumiiniumfooliumist blistrid)  
EU/1/08/472/009 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist  
blistrid)  
EU/1/08/472/010 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (PP/alumiiniumfooliumist blistrid)  
EU/1/08/472/042 14 õhukese polümeerikattega tabletti (PP/alumiiniumfooliumist blistrid)  
EU/1/08/472/043 28 õhukese polümeerikattega tabletti (PP/alumiiniumfooliumist blistrid)  
EU/1/08/472/044 98 õhukese polümeerikattega tabletti (PP/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****10 MG MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (sh SININE RAAM)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

Mitmikpakend: 100 (10 pakendit á 10 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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



Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/022 100 õhukese polümeerikattega tabletti (10 x 10 x 1) (mitmikpakend)  
(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****10 MG MITMIKPAKENDI SEES OLEV ÜKSIKPAKEND (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

**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 TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/022 100 õhukese polümeerikattega tabletti (10 x 10 x 1) (mitmikpakend)  
(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

**10 TABLETIGA 10 MG BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 10 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

**14 TABLETIGA 10 MG BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 10 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**10 MG VÄLISKARP JA HDPE-st PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

100 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. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/045 100 õhukese polümeerikattega tabletti (HDPE-st pudel)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim. (ainult pudeli etiketil, ei kohaldu väliskarbile)

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 10 mg (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

SN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

NN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****15 MG VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

10 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
42 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**



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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/011	14 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/012	28 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/013	42 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/014	98 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/015	10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/016	100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/038	10 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/048	14 õhukese polümeerikattega tabletti	(PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 15 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**15 MG MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (sh SININE RAAM)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

Mitmikpakend: 100 (10 pakendit á 10 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/023 100 õhukese polümeerikattega tabletti (10 x 10 x 1) (mitmikpakend)  
(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 15 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**15 MG MITMIKPAKENDI SEES OLEV ÜKSIKPAKEND (ILMA SINISE RAAMITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

**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 AADDRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/023 100 õhukese polümeerikattega tabletti (10 x 10 x 1) (mitmikpakend)  
(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 15 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
15 MG ÜHEANNUSELINE BLISTER (10 x 1 TABLETTI)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 15 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

**15 MG 14 TABLETIGA BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 15 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**15 MG 10 TABLETIGA BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 15 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**15 MG VÄLISKARP JA HDPE-st PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

100 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 AADDRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/036 100 õhukese polümeerikattega tabletti (HDPE-st pudel)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim. (ainult pudeli etiketil, ei kohaldu väliskarbile)

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

xarelto 15 mg (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)  
SN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)  
NN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### 20 MG VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 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

10 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 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**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/017	14 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/018	28 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/019	98 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/020	10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/021	100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/039	10 õhukese polümeerikattega tabletti	(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)
EU/1/08/472/049	14 õhukese polümeerikattega tabletti	(PVC/PVDC/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****20 MG MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (sh SININE RAAM)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

Mitmikpakend: 100 (10 pakendit á 10 x 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**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/024 100 õhukese polümeerikattega tabletti (10 x 10 x 1) (mitmikpakend)  
(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****20 MG MITMIKPAKENDI SEES OLEV ÜKSIKPAKEND (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

**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 AADDRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/024 100 õhukese polümeerikattega tabletti (10 x 10 x 1) (mitmikpakend)  
(PP/alumiiniumfooliumist blistrid)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
20 MG ÜHEANNUSELINE BLISTER (10 x 1 TABLETTI)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 20 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

**20 MG 14 TABLETIGA BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 20 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

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

**20 MG 10 TABLETIGA BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 20 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**20 MG VÄLISKARP JA HDPE-st PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 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**

100 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**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/037 100 õhukese polümeerikattega tabletti (HDPE-st pudel)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim. (ainult pudeli etiketil, ei kohaldu väliskarbile)

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xarelto 20 mg (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

SN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

NN (ainult väliskarbil, ei kohaldu pudeli etiketile)

## **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**RAVI ALUSTUSPAKENDI VÄLISKARP (42 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 15 MG JA 7 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 20 MG) (sh SININE RAAM)**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
õhukese polümeerikattega tabletid  
rivaroxabanum

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga punane õhukese polümeerikattega tablett 1., 2. ja 3. nädalaks sisaldab 15 mg rivaroksabaani.  
Iga pruunikas-punane õhukese polümeerikattega tablett 4. nädalaks sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

### **3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Iga 49 õhukese polümeerikattega tableti pakend sisaldab:  
42 tabletti 15 mg rivaroksabaaniga,  
7 tabletti 20 mg rivaroksabaaniga.

### **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

Ravi alustuspakend

See alustuspakend on ravi esimeseks 4 nädalaks.

ANNUS

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

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

### **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**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/040      42 õhukese polümeerikattega tabletti (15 mg rivaroksabaani) ja  
7 õhukese polümeerikattega tabletti (20 mg rivaroksabaani)  
(ravi alustuspakend)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

xarelto 15 mg  
xarelto 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**RAVI ALUSTUSPAKENDI VOLDIKPAKEND (42 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 15 MG JA 7 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 20 MG) (ILMA SINISE RAAMITA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
õhukese polümeerikattega tabletid  
rivaroxabanum

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga punane õhukese polümeerikattega tablett 1., 2. ja 3. nädalaks sisaldab 15 mg rivaroksabaani.  
Iga pruunikas-punane õhukese polümeerikattega tablett 4. nädalaks sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täpsemat teavet vaata pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Iga 49 õhukese polümeerikattega tableti pakend sisaldab:  
42 tabletti 15 mg rivaroksabaaniga,  
7 tabletti 20 mg rivaroksabaaniga.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

Ravi alustuspakend

See alustuspakend on ravi esimeseks 4 nädalaks.

#### *Esi- ja tagakülg*

ANNUS ja ANNUSTAMISSKEEM

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

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

Alustusravi	Xarelto 15 mg kaks korda ööpäevas	Esimesed 3 nädalat	
Jätkuravi	Xarelto 20 mg üks kord ööpäevas	Alates 4. nädalast	Ravi jätkamiseks

külastage arsti.  
Võtta koos toiduga.

Xarelto 15 mg  
Ravi algus  
15 mg



kaks korda ööpäevas  
Alustamise päev  
NÄDAL 1, NÄDAL 2, NÄDAL 3  
PÄEV 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

*päikese kujutis*  
*kuu kujutis*

Annuse muutus  
Xarelto 20 mg  
20 mg  
üks kord ööpäevas  
võtta iga päev samal kellaajal  
Annuse muutmise päev  
NÄDAL 4  
PÄEV 22 PÄEV 23 PÄEV 24 PÄEV 25 PÄEV 26 PÄEV 27 PÄEV 28

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/040      42 õhukese polümeerikattega tabletti (15 mg rivaroksabaani) ja  
7 õhukese polümeerikattega tabletti (20 mg rivaroksabaani)  
(ravi alustuspakend)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

**RAVI ALUSTUSPAKENDI BLISTER VOLDIKPAKENDIS (42 ÕHUKESE  
POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 15 MG JA 7 ÕHUKESE  
POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI TUGEVUSEGA 20 MG)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xarelto 15 mg tabletid  
Xarelto 20 mg tabletid  
rivaroxabanum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

100 ML KLAASPUDELI VÄLISKARP (GRAANULID) (sh SININE RAAM)

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 1 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid  
*rivaroxabanum*  
Lastele kehakaaluga alla 4 kg

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gramm graanuleid sisaldab 19,69 mg rivaroksabaani.  
Klaaspudel sisaldab 51,7 mg rivaroksabaani.  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suukaudset suspensiooni 1 mg rivaroksabaani.

### 3. ABIAINED

Sisaldab naatriumbensoati (E 211), täpsemat teavet vt pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni graanulid

Pudel sisaldab 2,625 g graanuleid, mis tuleb lahustada 50 ml vees.

1 pudel 100 ml  
1 veesüstal 50 ml  
2 sinist süstalt 1 ml  
1 adapter

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Paluge apteekril või arstil täita järgmised väljad:

lapse kehakaal:           kg

lapse annus:             ml

See annus tuleb lapsele manustada kolm korda ööpäevas.

**Pärast valmistamist loksutada vähemalt 60 sekundit.**

**Enne iga kasutamist loksutada vähemalt 10 sekundit.**



Suukaudseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.  
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte ja kasutusjuhendit.

**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

Valmistatud suspensioon on stabiilne 14 päeva.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda. Valmistatud suspensiooni hoida püstiasendis.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/050

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xarelto 1 mg/ml

## **17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

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

## **18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**100 ML KLAASPUDELI SILT (GRAANULID) (ILMA SINISE RAAMITA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 1 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid  
*rivaroxabanum*

Lastele kehakaaluga alla 4 kg.

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gramm graanuleid sisaldab 19,69 mg rivaroksabaani.

Pudel sisaldab 51,7 mg rivaroksabaani.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suukaudset suspensiooni 1 mg rivaroksabaani.

### 3. ABIAINED

Sisaldab naatriumbensoati (E 211), täpsemat teavet vt pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni graanulid

2,625 g graanuleid tuleb lahustada 50 ml vees.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

**Pärast valmistamist loksutada vähemalt 60 sekundit.**

**Enne iga kasutamist loksutada vähemalt 10 sekundit.**



Suukaudseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte ja kasutusjuhendit.

### 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**

Kõlblikkusaeg (valmistamise kuupäev + 14 päeva):

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda. Valmistatud suspensiooni hoida püstiasendis.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/050

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**250 ML KLAASPUDELI VÄLISKARP (GRAANULID) (sh SININE RAAM)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 1 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid  
*rivaroxabanum*  
Lastele kehakaaluga 4 kg ja rohkem.

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gramm graanuleid sisaldab 19,69 mg rivaroksabaani.  
Klaaspudel sisaldab 103,4 mg rivaroksabaani.  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suukaudset suspensiooni 1 mg rivaroksabaani.

### 3. ABIAINED

Sisaldab naatriumbensoati (E 211), täpsemat teavet vt pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

#### Suukaudse suspensiooni graanulid

Pudel sisaldab 5,25 g graanuleid, mis tuleb lahustada 100 ml vees.

1 pudel 250 ml  
1 veesüstal 100 ml  
2 sinist süstalt 5 ml  
2 sinist süstalt 10 ml  
1 adapter

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Paluge apteekril või arstil täita järgmised väljad:

lapse kehakaal: kg

lapse annus: ml

See annus tuleb lapsele manustada (märgistage ruut):

- üks kord ööpäevas
- kaks korda ööpäevas
- kolm korda ööpäevas

**Pärast valmistamist loksutada vähemalt 60 sekundit.**

**Enne iga kasutamist loksutada vähemalt 10 sekundit.**



Suukaudseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.  
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte ja kasutusjuhendit.

**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

Valmistatud suspensioon on stabiilne 14 päeva.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda. Valmistatud suspensiooni hoida püstiasendis.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/051

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xarelto 1 mg/ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### 250 ML KLAASPUDELI SILT (GRAANULID) (ILMA SINISE RAAMITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xarelto 1 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid  
*rivaroxabanum*

Lastele kehakaaluga 4 kg ja rohkem.

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gramm graanuleid sisaldab 19,69 mg rivaroksabaani.

Pudel sisaldab 103,4 mg rivaroksabaani.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suukaudset suspensiooni 1 mg rivaroksabaani.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab naatriumbensoati (E 211), täpsemat teavet vt pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni graanulid

5,25 g graanuleid tuleb lahustada 100 ml vees.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

**Pärast valmistamist loksutada vähemalt 60 sekundit.**

**Enne iga kasutamist loksutada vähemalt 10 sekundit.**



Suukaudseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte ja kasutusjuhendit.

#### 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**

Kõlblikkusaeg (valmistamise kuupäev + 14 päeva):

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda. Valmistatud suspensiooni hoida püstiasendis.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/472/051

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## PATSIENDI HOIATUSKAART

[Xarelto 2,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / ravi alustuspakend]

### Patsiendi hoiatuskaart

Bayer (logo)

**Xarelto 2,5 mg** (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märgitakse ruut)

**Xarelto 10 mg** (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märgitakse ruut)

**Xarelto 15 mg** (väljakirjutatud annuse tähistamiseks märgitakse ruut)

**Xarelto 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 Xarelto (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 Xarelto antikoagulantse toime mõõtmiseks ja seetõttu ei tohi seda selleks otstarbeks kasutada.

### Mida peaksin teadma ravimist Xarelto?

- ◆ Xarelto vedeldab verd ja takistab teil seeläbi ohtlike trombide teket.
- ◆ Ravimit Xarelto peab võtma täpselt arsti juhiste järgi. Tagamaks optimaalset kaitset trombide vastu, **ärge jätke kunagi annust vahele.**
- ◆ Te ei tohi lõpetada Xarelto võtmist ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata, sest see võib suurendada trombide tekkeriski.
- ◆ Enne Xarelto 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 Xarelto.

### **Millal pean konsulteerima oma arstiga?**

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

- ◆ valu;
- ◆ paistetust või ebamugavustunnet;
- ◆ 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 Xarelto?**

- ◆ Tagamaks optimaalset kaitset, tuleb võtta Xarelto
  - 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.

## PATSIENDI HOIATUSKAART

[Xarelto 1 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid]

### Patsiendi hoiatuskaart

Bayer (logo)

### Xarelto 1 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

#### Teave hooldajale/patsiendile:

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

[QR-kood], [veebilehe aadress]

Vaadake videost, kuidas suukaudset suspensiooni valmistada ja manustada.

#### Patsient, keda ravitakse vere hüübimisvastase ravimiga Xarelto (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 Xarelto antikoagulantse toime mõõtmiseks ja seetõttu ei tohi seda selleks otstarbeks kasutada.

#### Mida peaksin teadma ravimist Xarelto?

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



### **Millal pean konsulteerima oma arstiga?**

Kui võtate sellist verevedeldajat nagu Xarelto, on tähtis teada selle võimalikke kõrvaltoimeid. Kõige sagedasem kõrvaltoime on veritsemine. Kui teate, et lapsel/teil on normaalsest suurem veritsusohk, ärge alustage Xarelto andmist/võtmist enne, kui olete arstiga nõu pidanud. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui lapsel/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 Xarelto't lapsele anda?/ Kuidas Xarelto't võtta?**

- ◆ Tagamaks optimaalset kaitset, tuleb Xarelto 1 mg/ml suspensiooni anda/võtta toitmise ajal (rinnapiim või toitesegu) või koos toiduga. Suspensiooni võib manustada nasogastraal- või maosondi kaudu.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Xarelto 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

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

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

#### Infolehe sisukord

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

#### 1. Mis ravim on Xarelto ja milleks seda kasutatakse

Teile antakse Xarelto'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.

Xarelto vähendab täiskasvanutel järgmise südameinfarkti tekkeriski või südame- või veresoonehaigusest tingitud surmariski.

Xarelto'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 perifeersete arterite haigusest tekkinud sümptomite tõttu.  
Xarelto vähendab täiskasvanutel trombide (aterotrombootilised sündmused) tekkeriski.  
Xarelto't ei anta teile ainukese ravimina, arst palub teil võtta ka atsetüülsalitsüülhapet.  
Mõnel juhul, kui teile antakse Xarelto't pärast jalas verevoolu taastamiseks tehtud kitsenenud või sulgunud arteri avamise protseduuri, võib arst teile määrata lisaks atsetüülsalitsüülhappele ka lühiajaliseks manustamiseks klopidoogreeli.

Xarelto sisaldab toimeainena rivaroksabaani, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tromboosivastasteks aineteks. See toimib vere hüübimisfaktori (Xa faktor) blokeerimise kaudu, vähendades vereklompide moodustumist.

#### 2. Mida on vaja teada enne Xarelto võtmist

##### Xarelto'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 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 veritsusohut;
- kui te olete rase või imetate last.

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

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Xarelto võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Xarelto't ei tohi võtta koos teatud teiste vere hüübimist vähendavate ravimitega (nt prasugreel või tikagreloor) vaid ainult atsetüülsalitsüülhappe ja klopidoogreeli/tiklopidiiniga.

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xarelto**

- kui teil on suurenenud veritsusohut, 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 Xarelto“);
  - veritsushaigus;
  - väga kõrge vererõhk, mis ei ole raviga kontrollitav;
  - mao- või soolehaigused, mis võivad põhjustada veritsuse tekkimist. Nt mao- või sooltepeõletik või söögitoruõletik, mis on tekkinud nt gastroösofageaalse reflukshaiguse (maohappe tagasivool söögitorru) 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 kopsuveerjooks;
  - 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 Xarelto võtmist nõu oma arstiga.** Arst otsustab, kas teid tuleks selle ravimiga ravida ja kas teid tuleks tähelepanelikumalt jälgida.

### **Kui te peate minema operatsioonile**

- on väga oluline võtta Xarelto'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 Xarelto'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

Xarelto 2,5 mg tablette **ei soovitata kasutada alla 18-aastastel isikutel**. Puudub piisav teave lastel ja noorukitel kasutamise kohta.

### Muud ravimid ja Xarelto

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

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

### Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Xarelto't, kui te olete rase või imetate last. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Xarelto 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

Xarelto 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.

### Xarelto sisaldab laktoosi ja naatriumi

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

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

### **3. Kuidas Xarelto'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**

Soovitatav annus on üks 2,5 mg tablett kaks korda ööpäevas. Võtke Xarelto'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 Xarelto teiste manustamisviiside kohta. Tabletti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega. Vajadusel võib arst purustatud Xarelto tabletti manustada teile ka maosondi kaudu.

Xarelto't ei anta teile ainukese ravimina.

Teie arst palub teil võtta ka atsetüülsalitsüülhapet.

Kui teile määratakse Xarelto't pärast ägedat koronaarsündroomi, võib arst teil paluda võtta ka klopido greeli või tiklopidiini.

Kui teile antakse Xarelto't pärast jalas verevoolu taastamiseks tehtud kitsenenud või sulgunud arteri avamise protseduuri, võib arst teile määrata lisaks atsetüülsalitsüülhappele ka lühiajaliseks manustamiseks klopido greeli.

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

#### **Millal alustada Xarelto võtmist**

Ägeda koronaarsündroomi järgset tuleb ravi Xarelto'ga 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 perifeersetes arterites haigus, ütleb arst teile, millal peate alustama ravi Xarelto'ga.

Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

#### **Kui te võtate Xarelto't rohkem, kui ette nähtud**

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

#### **Kui te unustate Xarelto'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 Xarelto võtmise**

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

Ärge lõpetage Xarelto 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 Xarelto põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Xarelto 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 paistetused, 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 tasemete suurenemist.

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

- aju- või koljusisene veritsus (vt eespoolt veritsuse sümptomeid);
- veritsus liigeses, mis põhjustab valu ja turset;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- allergilised reaktsioonid, sh allergilised nahareaktsioonid;
- maksafunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);

- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini sisalduse, mõnede kõhunäärme- või maksaensüümide aktiivsuse või trombotsüütide arvu suurenemist;
- minestamine;
- halb enesetunne;
- kiire südamerütm;
- suukuivus;
- nõgestõbi.

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- paikne turse;
- verekogum (hematoom) kubemepiirkonnas, mis on tüsistuseks südameprotseduuris, kus jalaarterisse sisestatakse kateeter (pseudoaneurüsm).

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

- eosinofiilide (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 Xarelto'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 ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### Purustatud tabletid

Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 4 tundi.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Xarelto sisaldab**

- Toimeaine on rivaroksabaan. Iga tablett sisaldab 2,5 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:



tableti sisus: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (2910), naatriumlaaurüülsulfaat, magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Xarelto sisaldab laktoosi ja naatriumi“;

tableti polümeerikattes: makrogool (3350), hüpromelloos (2910), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Xarelto välja näeb ja pakendi sisu**

Xarelto 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helekollased, ümmargused, kaksikkumerad; tableti ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol, teisel küljel on "2,5" ning kolmnurk. Pakendi suurused:

- blisterpakendid 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 või 196 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- üheannuselised blisterpakendid 10 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- mitmikpakendid sisaldavad 10 karpit, millest igaühes on 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti;
- pudelites on 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

### **Tootja**

Tootja saab kindlaks määrata karbile ja igale blistrile või pudelile trükitud partii numbriga esimeste tähtede järgi.

Kui partii numbriga esimesed tähed on BX, on tootjaks  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

Kui partii numbriga esimesed tähed on IT, on tootjaks  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Itaalia

Kui partii numbriga esimesed tähed on BT, on tootjaks  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Saksamaa

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

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB

Τηλ: +357-22-48 38 58

Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Xarelto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

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

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

#### Infolehe sisukord

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

#### 1. Mis ravim on Xarelto ja milleks seda kasutatakse

Xarelto sisaldab toimeainena rivaroksabaani ja seda kasutatakse täiskasvanutel

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

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

#### 2. Mida on vaja teada enne Xarelto võtmist

##### Xarelto'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, dabigatran, 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 Xarelto't ja pöörduge oma arsti poole.**

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xarelto võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xarelto**

- 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, dabigatran, apiksabaan või hepariin), kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsivust (vt lõik „Muud ravimid ja Xarelto“);
  - 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 (bronhektiia), või eelnevalt esinenud kopsuverejooks;
- kui teil on südameklapi protees;
- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi häire, mis suurendab trombi 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 Xarelto võtmist nõu oma arstiga.** Arst otsustab, kas teid tuleks selle ravimiga ravida ja kas teid tuleks tähelepanelikumalt jälgida.

### **Kui te peate minema operatsioonile**

- on väga oluline võtta Xarelto'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 Xarelto'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**

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

### **Muud ravimid ja Xarelto**

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, itrakonool, vorikonool, posakonool), 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, klopidogreel või K-vitamiini antagonistid nagu varfariin ja atsenokumarool);
  - põletikuvastaseid ravimeid ja valuvaigisteid (nt naprokseen või atsetüülsalitsüülhape);
  - dronedarooni (südamerütmihäirete ravim);

- teatud depressiooni ravimeid (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)).

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

### Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Xarelto't, kui te olete rase või imetate last. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Xarelto 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

Xarelto 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.

### Xarelto sisaldab laktoosi ja naatriumi

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

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

## 3. Kuidas Xarelto'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  
Soovitatav annus on üks Xarelto 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 Xarelto 10 mg üks kord ööpäevas.

Neelake tablett alla soovitatavalt koos veega.

Xarelto't võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on tervet tabletti raske neelata, küsige arstilt teavet Xarelto teiste manustamisviiside kohta.

Tabletti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega.

Vajadusel võib arst purustatud Xarelto tabletti manustada teile ka maosondi kaudu.

### **Millal Xarelto't 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 Xarelto't rohkem, kui ette nähtud**

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

### **Kui te unustate Xarelto't 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 Xarelto võtmise**

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

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Xarelto 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 kehaõnde (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 tasemete suurenemist.

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

- aju- või koljusisene veritsus (vt eespoolt veritsuse sümptomeid);
- veritsus liigeses, mis põhjustab valu ja turset;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- allergilised reaktsioonid, sh allergilised nahareaktsioonid;
- maksafunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini sisalduse, mõnede kõhunäärme- või maksaensüümide aktiivsuse või trombotsüütide arvu suurenemist;
- minestamine;
- halb enesetunne;
- südame löögisageduse kiirenemine;
- suukuivus;
- nõgestõbi.

### **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- lokaalne paistetud;
- verekogum (hematoom) kubemepiirkonnas, mis on tüsistuseks südameprotseduuris, kus jalaarterisse sisestatakse kateeter (pseudoaneurüsm).

### **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)

- eosinofiilide (teatud tüüpi granulotsüüdid (valgelibled)) kuhjumine, mis põhjustab kopsudes põletikku (eosinofiilne pneumoonia).

### **Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- 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 Xarelto'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 ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### Purustatud tabletid

Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 4 tundi.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Xarelto sisaldab**

- Toimeaine on rivaroksabaan. Iga tablett sisaldab 10 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:  
tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (2910), naatriumlaaurüülsulfaat, magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Xarelto sisaldab laktoosi ja naatriumi“;  
tableti polümeerikattes: makrogool (3350), hüpromelloos (2910), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Xarelto välja näeb ja pakendi sisu**

Xarelto 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased, ümmargused, kaksikkumerad; tableti ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol, teisel küljel on "10" ning kolmnurk. Pakendi suurused:

- blisterpakendid 5, 10, 14, 28, 30 või 98 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- üheannuselised blisterpakendid 10 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- mitmikpakendid sisaldavad 10 karpi, millest igaühes on 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti;
- pudelites on 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

### **Tootja**

Tootja saab kindlaks määrata karbile ja igale blistrile või pudelile trükitud partii numbriga esimeste tähtede järgi.

Kui partii numbri esimesed tähed on BX, on tootjaks  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

Kui partii numbri esimesed tähed on IT, on tootjaks  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Itaalia

Kui partii numbri esimesed tähed on BT, on tootjaks  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Saksamaa

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

**België / Belgique / Belgien**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**  
Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**  
Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**  
Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**  
Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**  
Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**  
Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**  
Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**  
Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**  
Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**  
Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**  
Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**  
UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**  
Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**  
Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**  
Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**  
Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**  
Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**  
Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**  
Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**  
SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**  
Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**  
Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**  
Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### **Xarelto 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid** **Xarelto 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid** rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

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

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

#### **Infolehe sisukord**

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

#### **1. Mis ravim on Xarelto ja milleks seda kasutatakse**

Xarelto sisaldab toimeainena rivaroksabaani.

Xarelto't kasutatakse täiskasvanutel:

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

Xarelto't kasutatakse lastel ja alla 18-aastastel noorukitel kehakaaluga  $\geq 30$  kg:

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

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

#### **2. Mida on vaja teada enne Xarelto võtmist**

##### **Xarelto'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, dabigatran, 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 Xarelto't ja pöörduge oma arsti poole.**

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xarelto võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xarelto

- kui teil on suurenenud veritsusohu, mis võib esineda järgmiste seisundite korral nagu:
  - raske neeruhaigus täiskasvanutel ja mõõdukas või raske neeruhaigus lastel ja noorukitel, sest neerufunktsioon võib mõjutada teie organismis toimiva ravimi kogust;
  - kui te võtate teisi vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatran, 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 Xarelto“);
  - 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 trombid 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 Xarelto võtmist nõu oma arstiga.** Arst otsustab, kas teid tuleks selle ravimiga ravida ja kas teid tuleks tähelepanelikumalt jälgida.

### Kui te peate minema operatsioonile

- on väga oluline võtta Xarelto'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 Xarelto'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 tundetust või nõrkust jalgades või probleemid soolestiku või põiega, sest vajalik on viivitamatu arstiabi.

### Lapsed ja noorukid

Xarelto tablette ei soovitata kasutada lastel kehakaaluga alla 30 kg.

Puudub piisav teave lastel ja noorukitel Xarelto kasutamise kohta täiskasvanute näidustustel.

### Muud ravimid ja Xarelto

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, itrakonool, vorikonool, posakonool), 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, klopidooreel 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 Xarelto võtmist **informeerige** sellest **oma arsti**, kuna Xarelto 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 Xarelto võtmist **informeerige** sellest **oma arsti**, kuna Xarelto toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleb Xarelto'ga ravida ja kas teid tuleb tähelepanelikumalt jälgida.

### Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Xarelto't, kui te olete rase või imetate last. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Xarelto 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

Xarelto 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.

### Xarelto sisaldab laktoosi ja naatriumi

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

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

## 3. Kuidas Xarelto'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 Xarelto't koos toiduga.

Neelake tablett/tabletid alla soovitatavalt koos veega.

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

Vajadusel võib arst purustatud Xarelto tableti manustada teile ka maosondi kaudu.

### Kui palju võtta

- **Täiskasvanud**
    - Trombide tekke ennetamiseks ajus (insult) ja teie keha teistes veresoontes
- Soovitatav annus on üks Xarelto 20 mg tablett üks kord ööpäevas.

Kui teil on neeruprobleemid, võidakse annust vähendada ühe Xarelto 15 mg tabletini üks kord ööpäevas.

Kui te vajate protseduuri, millega ravitakse südame ummistunud veresooni (seda nimetatakse perkutaanseks koronaarinterventsiooniks koos stendi paigaldamisega), on vähesel hulgal kogemusi, kus annust vähendatakse ühe 15 mg Xarelto tabletini üks kord ööpäevas (või ühe 10 mg Xarelto tabletini 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 Xarelto 15 mg tablett kaks korda ööpäevas esimesel kolmel nädalal. Pärast kolme nädala möödumist on soovitatav annus üks Xarelto 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 Xarelto 20 mg tableti üks kord ööpäevas, võib arst otsustada vähendada annust esimese kolme nädala möödumisel ühe Xarelto 15 mg tabletini üks kord ööpäevas, juhul kui veritsusohu on suurem kui uue trombi tekkimise oht.

### **Lapsed ja noorukid**

Xarelto annus oleneb kehakaalust ja selle arvutab arst.

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

Võtke Xarelto annus koos joogiga (nt vee või mahlaga) söögi ajal. Võtke tablette iga päev enam-vähem samal kellaajal. Ravimi võtmise meelepidamiseks võite seadistada vastava meeldetuletuse.

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

Kuna Xarelto annus põhineb kehakaalul, on oluline käia kokku lepitud arstivisiitidel, sest kehakaalu muutumisel tuleb annust kohandada.

**Mitte kunagi ei tohi Xarelto annust ise muuta**, vajaduse korral teeb seda arst.

Tabletti ei tohi annuse jagamiseks poolitada. Kui on vaja manustada väiksem annus, kasutage Xarelto teist ravimvormi – suukaudse suspensiooni graanuleid.

Lastel ja noorukitel, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, kasutage Xarelto suukaudse suspensiooni graanuleid.

Kui suukaudne suspensioon ei ole saadaval, võib Xarelto tableti vahetult enne manustamist purustada ja segada vee või õunapüreega. Pärast selle segu manustamist tuleb kohe süüa.

Vajadusel võib arst purustatud Xarelto tableti manustada ka maosondi kaudu.

### **Kui te sülitate/öögite annuse välja või oksendate**

- vähem kui 30 minutit pärast Xarelto võtmist, siis võtke uus annus;
- enam kui 30 minutit pärast Xarelto võtmist, siis **ärge** võtke uut annust. Sellisel juhul võtke Xarelto järgmine annus tavalisel ajal.

Juhul, kui pärast Xarelto annuse võtmist sülitatakse/öögitakse see korduvalt välja või oksendatakse, võtke ühendust oma arstiga.

### **Millal Xarelto't võtta**

Võtke tabletti/tablette iga päev, kuni arst käsib teil lõpetada.

Püüdke tabletti/tabletid võtta iga päev samal kellaajal, et teil oleks seda kergem meeles pidada.

Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

Takistamaks verehüüvete teket ajus (insult) ja keha teistes veresoontes:



Kui teie normaalse südamerütmi taastamiseks on vajalik teostada kardioversiooni, siis võtke Xarelto<sup>®</sup> arsti poolt määratud aegadel.

### **Kui te unustate Xarelto<sup>®</sup> 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 Xarelto<sup>®</sup> rohkem, kui ette nähtud**

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kui olete võtnud liiga palju Xarelto tablette. Xarelto võtmise liiga suures koguses suurendab veritsusohu.

### **Kui te lõpetate Xarelto võtmise**

Ärge lõpetage Xarelto võtmist enne oma arstiga konsulteerimata, sest Xarelto ravib ja hoiab ära tõsisemaid seisundeid.

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Xarelto 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 paistetuse, 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 kehaõnde (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 tasemete suurenemist.

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

- aju- või koljusisene veritsus (vt eespoolt veritsuse sümptomeid);
- veritsus liigeses, mis põhjustab valu ja turset;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- allergilised reaktsioonid, sh allergilised nahareaktsioonid;
- maksafunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini sisalduse, mõnede kõhunäärme- või maksaensüümide aktiivsuse või trombotsüütide arvu suurenemist;
- minestamine;
- halb enesetunne;
- südame löögisageduse kiirenemine;
- suukuivus;
- nõgestõbi.

#### **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- paikne turse;
- verekogum (hematoom) kubemepiirkonnas, mis on tüsistuseks südameprotseduuris, kus jalaarterisse sisestatakse kateeter (pseudoaneurüsm).

#### **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)

- eosinofiilide (teatud tüüpi granulotsüüdid (valgelibled)) kuhjumine, mis põhjustab kopsudes põletikku (eosinofiilne pneumoonia).

#### **Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- 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 Xarelto'ga ravitud lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed täiskasvanutel täheldatutega ja on peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega.

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini lastel ja noorukitel:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- palavik;
- ninaverejooks;
- oksendamine.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- südame löögisageduse suurenemine;
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini (sapipigmenti) sisalduse suurenemist;
- trombotsütopeeniat (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- rohke menstruaalverejooks.

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

- vereanalüüsid võivad näidata konjugeeritud bilirubiini (sapipigment bilirubiini alatüüp) sisalduse suurenemist.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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

## **5. Kuidas Xarelto'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 ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **Purustatud tabletid**

Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 4 tundi.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Xarelto sisaldab**

- Toimeaine on rivaroksabaan. Iga tablett sisaldab 15 mg või 20 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:  
tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (2910), naatriumlaaurüülsulfaat, magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Xarelto sisaldab laktoosi ja naatriumi“;  
tableti polümeerikattes: makrogool (3350), hüpromelloos (2910), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Xarelto välja näeb ja pakendi sisu**

Xarelto 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punased, ümmargused, kaksikkumerad; tableti ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol, teisel küljel on "15" ning kolmnurk.

Pakendi suurused:

- blisterpakendid 10, 14, 28, 42 või 98 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- üheannuselised blisterpakendid 10 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- mitmikpakendid sisaldavad 10 karpi, millest igaühes on 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti;
- pudelites on 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Xarelto 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikaspunased, ümmargused, kaksikkumerad; tableti ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol, teisel küljel on "20" ning kolmnurk.

Pakendi suurused:

- blisterpakendid 10, 14, 28 või 98 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- üheannuselised blisterpakendid 10 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga;
- mitmikpakendid sisaldavad 10 karpi, millest igaühes on 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti;
- pudelites on 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

### **Tootja**

Tootja saab kindlaks määrata karbile ja igale blisterile või pudelile trükitud partii numbri esimeste tähtede järgi.

Kui partii numbri esimesed tähed on BX, on tootjaks  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

Kui partii numbri esimesed tähed on IT, on tootjaks  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Itaalia

Kui partii numbri esimesed tähed on BT, on tootjaks  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Saksamaa

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

**België / Belgique / Belgien**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**  
Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**  
Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**  
Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**  
Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**  
Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**  
Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**  
Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**  
Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**  
Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**  
Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**  
Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**  
UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**  
Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**  
Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**  
Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**  
Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**  
Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**  
Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**  
Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**  
SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**  
Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**  
Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**  
Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Xarelto 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid Xarelto 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

#### Ravi alustuspakend

Lastel mitte kasutada  
rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

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

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

#### Infolehe sisukord

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

#### 1. Mis ravim on Xarelto ja milleks seda kasutatakse

Xarelto sisaldab toimeainena rivaroksabaani ja seda kasutatakse täiskasvanutel:

- trombide raviks jalaveenides (süvaveenitromboos) ja kopsuveresoontes (kopsuarteri trombemboolia) ning trombide taastekkimise ennetamiseks jalgade ja/või kopsude veresoontes.

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

#### 2. Mida on vaja teada enne Xarelto võtmist

##### Xarelto'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, dabigatran, 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 Xarelto't ja pöörduge oma arsti poole.**

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xarelto võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xarelto**

- 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 Xarelto“);
  - 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 trombid 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 Xarelto võtmist nõu oma arstiga.** Arst otsustab, kas teid tuleks selle ravimiga ravida ja kas teid tuleks tähelepanelikumalt jälgida.

### **Kui te peate minema operatsioonile**

- on väga oluline võtta Xarelto'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 Xarelto'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 tundetust või nõrkust jalgades või probleemid soolestiku või põiega, sest vajalik on viivitamatu arstiabi.

### **Lapsed ja noorukid**

Xarelto 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 Xarelto**

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, itrakonasoole, vorikonasoole, posakonasoole), 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, klopidogreel või K-vitamiini antagonistid nagu varfariin ja atsenokumarool);
  - põletikuvastaseid ravimeid ja valuvaigisteid (nt naprokseen või atsetüülsalitsüülhape);
  - dronedarooni (südamerütmihäirete ravim);



- teatud depressiooni ravimeid (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)).

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

### Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Xarelto't, kui te olete rase või imetate last. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Xarelto 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

Xarelto 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.

### Xarelto sisaldab laktoosi ja naatriumi

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

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

## 3. Kuidas Xarelto'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 Xarelto't koos toiduga.

Neelake tablett/tabletid alla soovitatavalt koos veega.

Kui teil on tervet tabletti raske neelata, küsige arstilt teavet Xarelto 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 Xarelto tableti manustada teile ka maosondi kaudu.

### Kui palju võtta

Soovitatav annus on üks Xarelto 15 mg tablett kaks korda ööpäevas esimesel kolmel nädalal. Pärast kolme nädala möödumist on soovitatav annus üks Xarelto 20 mg tablett üks kord ööpäevas.

See Xarelto 15 mg ja 20 mg ravi alustuspakend on mõeldud ravi esimeseks neljaks nädalaks.

Pärast selle pakendi lõpetamist jätkub teie ravi vastavalt arsti soovitusel Xarelto 20 mg-ga üks kord ööpäevas.

Kui teil on neeruprobleemid võib arst otsustada vähendada annust esimese kolme nädala möödumisel ühe Xarelto 15 mg tableti üheks kord ööpäevas, juhul kui veritsusohu on suurem kui uue trombi tekkimise oht.

### **Millal Xarelto't võtta**

Võtke tabletti/tablette iga päev, kuni arst käsib teil lõpetada.

Püüdke tabletti/tablette võtta iga päev samal kellaajal, et teil oleks seda kergem meeles pidada.

Teie arst otsustab, kui kaua peate ravi jätkama.

### **Kui te võtate Xarelto't rohkem, kui ette nähtud**

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

### **Kui te unustate Xarelto'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 Xarelto võtmise**

Ärge lõpetage Xarelto võtmist enne oma arstiga konsulteerimata, sest Xarelto ravib ja hoiab ära tõsisemaid seisundeid.

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

Nagu teised sarnased verehüüvete moodustumist vähendavad ravimid, võib Xarelto 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 koheselt arsti poole!);
  - pikaajaline või ülemäärane veritsemine;
  - eriline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu, seletamatu paistetuse, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta ravi.
- **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 kehaõnde (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 tasemete suurenemist.

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

- aju- või koljusisene veritsus (vt eespoolt veritsuse sümptomeid);
- veritsus liigeses, mis põhjustab valu ja turset;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- allergilised reaktsioonid, sh allergilised nahareaktsioonid;
- maksafunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini sisalduse, mõnede kõhunäärme- või maksaensüümide aktiivsuse või trombotsüütide arvu suurenemist;
- minestamine;
- halb enesetunne;
- südame löögisageduse kiirenemine;
- suukuivus;
- nõgestõbi.

**Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- verejooks lihasesse;
- kolestaas (sapivoolu vähenemine), hepatiit sh hepatotsellulaarne kahjustus (maksapõletik sh maksarakkude kahjustus);
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi);
- paikne turse;
- verekogum (hematoom) kubemepiirkonnas, mis on tüsistuseks südameprotseduuris, kus jalaarterisse sisestatakse kateeter (pseudoaneurüsm).

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

- eosinofiilide (teatud tüüpi granulotsüüdid (valgelibled)) kuhjumine, mis põhjustab kopsudes põletikku (eosinofiilne pneumoonia).

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- 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 Xarelto't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### Purustatud tabletid

Purustatud tabletid on stabiilsed vees või õunapürees kuni 4 tundi.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Xarelto sisaldab**

- Toimeaine on rivaroksabaan. Iga tablett sisaldab vastavalt 15 mg või 20 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:  
tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (2910), naatriumlaaurüülsulfaat, magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Xarelto sisaldab laktoosi ja naatriumi“;  
tableti polümeerikattes: makrogool (3350), hüpromelloos (2910), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Xarelto välja näeb ja pakendi sisu**

Xarelto 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punased, ümmargused, kaksikkumerad; tableti ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol, teisel küljel on "15" ning kolmnurk. Xarelto 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikaspunased, ümmargused, kaksikkumerad; tableti ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol, teisel küljel on "20" ning kolmnurk. Ravi alustuspakend neljaks esimeseks nädalaks: iga pakend 49 õhukese polümeerikattega tabletiga neljaks esimeseks ravinädalaks sisaldab: 42 õhukese polümeerikattega tabletti 15 mg rivaroksabaaniga ja 7 õhukese polümeerikattega tabletti 20 mg rivaroksabaaniga.

### **Müügiloa hoidja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

## **Tootja**

Tootja saab kindlaks määrata karbile ja igale blisterile või pudelile trükitud partii numbri esimeste tähtede järgi.

Kui partii numbri esimesed tähed on BX, on tootjaks  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

Kui partii numbri esimesed tähed on IT, on tootjaks  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Itaalia

Kui partii numbri esimesed tähed on BT, on tootjaks  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Saksamaa

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

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Xarelto 1 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid rivaroksabaan (*rivaroxabanum*)

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet. Infoleht on kirjutatud patsiendile ("teie") ja lapsevanemale või hooldajale, kes manustab ravimit lapsele.**

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

#### Infolehe sisukord

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

#### 1. Mis ravim on Xarelto ja milleks seda kasutatakse

Xarelto sisaldab toimeainena rivaroksabaani.

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

Xarelto't kasutatakse ajalistel vastsündinutel, imikutel ja väikelastel ning alla 18-aastastel lastel ja noorukitel:

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

Lugege läbi ravimi pakendis olev kasutusjuhend ja järgige seda, sest selles on kirjeldatud, kuidas Xarelto suukaudset suspensiooni ette valmistada ja manustada.

#### 2. Mida on vaja teada enne Xarelto võtmist või manustamist

##### Xarelto't ei tohi võtta ega lapsele manustada

- allergia korral rivaroksabaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes;
- ülemäärase veritsemise esinemisel;
- kui teil (või lapsel) on mõnes organil haigus või seisund, mis suurendab tõsise verejooksu tekkeriski (nt maohaavand, ajuvigastus või -verejooks, hiljutine aju- või silmaoperatsioon);
- kui võetakse vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatran, apiksabaan või hepariin) välja arvatud juhul,
  - kui vahetatakse hüübimisvastast ravi või
  - kui manustatakse veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist;
- maksahaiguse korral, millega kaasneb suurem veritsusohu;
- raseduse või imetamise ajal.

Kui teil või teie lapsel esineb ükskõik milline loetletud seisunditest, **ärge võtke ega manustage Xarelto't ja pöörduge oma arsti poole.**



## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xarelto kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil või teie lapsel on suurenenud veritsusohk, mis võib esineda järgmiste seisundite korral nagu:
  - mõõdukas või raske neeruhaigus, sest neerufunktsioon võib mõjutada organismis toimiva ravimi kogust;
  - kui te võtate või teie laps võtab teisi vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatran, apiksabaan või hepariin), juhul kui nende kasutamine on täiesti vältimatu (vt lõik „Xarelto’t ei tohi võtta ega lapsele manustada“);
  - 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 maohappe tagasivoolu tõttu söögitorru või kasvaja mis paiknevad maos, soolestikus, suguelundites või kuseteedes;
  - silma võrkkesta veresoonte kahjustus (retinopaatia);
  - kopsuhaigus, mille korral bronhid on laienenud ja täidetud mädaga (bronhektaasia) või eelnevalt esinenud kopsuverejooks;
- teil või teie lapsel on südameklapi protees;
- teil või teie lapsel on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi häire, mis suurendab trombid tekkeriski);
- teie või teie lapse vererõhk on ebastabiilne;
- trombi eemaldamiseks kopsust planeeritakse muud ravi või kirurgilist protseduuri.

Kui teil või teie lapsel esineb ükskõik milline eelpool nimetatud seisunditest, **pidage** enne Xarelto võtmist või manustamist **nõu oma arstiga**. Arst otsustab, kas teid või teie last tuleks selle ravimiga ravida ja tähelepanelikumalt jälgida.

Xarelto’t **ei tohi manustada** alla 6 kuu vanustele lastele,

- kes sündisid enne 37. rasedusnädalat või
- kes kaaluvad alla 2,6 kg või
- keda on toidetud rinnaga või toiteseguga alla 10 päeva.

Sellistel juhtudel ei saa Xarelto annust usaldusväärselt määrata, vastavad uuringud puuduvad.

## Kui teie (või laps) peate minema operatsioonile

- On väga oluline võtta või manustada Xarelto’t enne ja pärast operatsiooni täpselt sellel ajal, nagu arst on määranud.
- Kui lõikusel kasutatakse kateetrit või süstimist lülisambasse (nt epiduraal- või spinaalanesteesiaks või valu vähendamiseks):
  - on väga oluline võtta või manustada Xarelto’t enne ja pärast süstimist või kateetri eemaldamist täpselt sellel ajal, nagu arst on öelnud;
  - teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil või teie lapsel esineb pärast anesteesia lõppu tundetus või nõrkus jalgades või probleemid soolestiku või põiega. Sellisel juhul on vajalik viivitamatu arstiabi.

## Lapsed ja noorukid

Xarelto suukaudne suspensioon on mõeldud kasutamiseks alla 18-aastastel patsientidel trombid raviks ja nende taastekkimise ennetamiseks veenides või kopsuveresoontes. Puudub piisav teave muudel näidustustel kasutamise kohta lastel ja noorukitel.

## Muud ravimid ja Xarelto

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie (või laps) kasutate, olete hiljuti kasutanud, või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

- Kui te võtate või teie laps võtab
  - teatud seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (nt flukonasool, itrakonool, vorikonool, posakonool), 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 ravimeid HIV-i/AIDS-i korral (nt ritonaviir);
- muid ravimeid vere hüübivuse vähendamiseks (nt enoksapariin, klopidogreel või K-vitamiini antagonistid nagu varfariin ja atsenokumarool);
- põletikku ja valu leevendavaid ravimeid (nt naprokseen või atsetüülsalitsüülhape);
- dronedarooni (südamerütmihäirete ravim);
- teatud depressiooni ravimeid (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)).

Kui teie (või laps) kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Xarelto võtmist või manustamist **informeerige sellest oma arsti**, kuna Xarelto toime võib suurened. Arst otsustab, kas teid (või last) tuleks selle ravimiga ravida ja tähelepanelikumalt jälgida.

Kui arst arvab, et teil (või lapsel) on suurenenud risk mao- või soolehaavandite tekkeks, võib olla vajalik ennetav haavandite ravi.

- Kui te võtate või teie laps võtab
  - teatud epilepsiaravimeid (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal);
  - ravimtaime naistepuna (*Hypericum perforatum*) depressiooni raviks;
  - antibiootikumi rifampitsiin.

Kui teie (või laps) kasutate eelpool nimetatud ravimeid, siis enne Xarelto võtmist või manustamist **informeerige sellest oma arsti**, kuna Xarelto toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid (või last) tuleks Xarelto'ga ravida ja tähelepanelikumalt jälgida.

### **Rasedus ja imetamine**

- Raseduse või imetamise ajal **ei tohi Xarelto't võtta**.
- **Rasestumisvõimaluse korral** tuleb Xarelto võtmise ajal kasutada usaldusväärset **rasestumisvastast vahendit**.
- Kui teie (või nooruk) rasestute selle ravimi võtmise ajal, informeerige sellest viivitamatult oma arsti, kes otsustab, kuidas ravi jätkata.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Xarelto võib tekitada pearinglust või minestamist. Nende kõrvaltoimete esinemisel ei tohi teie (või laps) juhtida autot, sõita jalgrattaga ega käsitseda tööriistu või masinaid.

### **Xarelto sisaldab naatriumbensoaati ja naatriumi**

Ravim sisaldab 1,8 mg naatriumbensoaati (E 211) ühes milliliitris suukaudses suspensioonis.

Naatriumbensoaat (E 211) võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasus).

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

## **3. Kuidas Xarelto't võtta või manustada**

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

Kontrollige, et karbile oleks selleks ette nähtud kohta kirjutatud teave, kui palju ja kui sagedasti Xarelto't võtta või manustada. Kui seda ei ole tehtud, küsige vastavat infot apteekrilt või arstilt.

### **Kasutusjuhend**

Xarelto suukaudse suspensiooni valmistamise ja manustamise täpsed juhised on toodud:

- ravimi pakendis olevas kasutusjuhendis ja
- videos, mille leiab skaneerides patsiendi hoiatuskaardil (sisaldub samuti ravimi karbis) olevat QR-koodi.

### **Kuidas ravimit võtta või manustada**

Võtke või manustage Xarelto suukaudset suspensiooni toitmise (rinnapiim või toitesegu) või söögikorra ajal. Xarelto annus tuleb alla neelata koos tavapärase vedeliku kogusega (nt 6 kuu vanustel lastel 20 ml ja noorukitel kuni 240 ml), sinna hulka võib arvestada ka tavapärase toitmiseks kasutatava vedeliku koguse (nt rinnapiim, imiku toitesegu, toitejook).

Arst võib manustada suspensiooni ka maosondi kaudu.

### **Kui palju tuleb ravimit võtta või manustada**

Xarelto annus oleneb patsiendi kehakaalust. Arst arvutab suukaudse suspensiooni koguse milliliitrites (ml). Määratud annus tuleb mõõta ravimi pakendis oleva sinise süstla abil (1 ml või 5 ml või 10 ml süstal, vt tabel 1). Arst määrab ravimi koguse ja ütleb millist süstalt kasutada.

Arst ütleb teile, kui palju teie (või laps) peate suukaudset suspensiooni võtma.

Annuse määramiseks kasutab arst allolevat tabelit. **Te ei tohi annust ise kohandada.**

Ravimi pakendis on olemas kõik suukaudse suspensiooni valmistamiseks ja manustamiseks vajalikud vahendid (v.a joogivesi). Vältimaks õhumullide teket kasutage suspensiooni valmistamiseks ainult gaseerimata vett. Xarelto täpseks annustamiseks **kasutage ainult ravimi pakendis olevat süstalt.** Ärge kasutage lahuse manustamiseks teisi vahendeid, nt mõnda muud süstalt, lusikat jne.

Kuna Xarelto annus põhineb kehakaalul, on oluline käia kokku lepitud arstivisiitidel, sest kehakaalu muutumisel tuleb annust kohandada, eriti lastel kehakaaluga alla 12 kg. Nii on kindel, et laps saab õige annuse Xarelto't.

**Tabel 1. Xarelto soovitatavad annused lastel**

Kehakaal [kg]	Ühekordne annus*	Manustamise sagedus ööpäevas	Ööpäevane koguannus*	Sobiv sinine süstal
2,6 kuni < 3	0,8 ml	3 korda	2,4 ml	1 ml
3 kuni < 4	0,9 ml		2,7 ml	
4 kuni < 5	1,4 ml		4,2 ml	5 ml
5 kuni < 7	1,6 ml		4,8 ml	
7 kuni < 8	1,8 ml		5,4 ml	
8 kuni < 9	2,4 ml		7,2 ml	
9 kuni < 10	2,8 ml		8,4 ml	
10 kuni < 12	3,0 ml		9,0 ml	
12 kuni < 30	5,0 ml	2 korda	10,0 ml	5 ml või 10 ml
30 kuni < 50	15,0 ml	üks kord	15,0 ml	10 ml
50 või rohkem	20,0 ml		20,0 ml	

\*1 ml suukaudset suspensiooni vastab 1 mg rivaroksabaanile

Täiskasvanutele või lastele kehakaaluga vähemalt 30 kg, kes suudavad tablette neelata, võib arst määrata ka tabletid.

### **Millal Xarelto't võtta või manustada**

Võtke või manustage suukaudset suspensiooni, nagu teile on määratud, kuni arst ütleb, et ravi tuleb lõpetada.

Lihtsamaks meelepidamiseks võtke või manustage suukaudset suspensiooni iga päev samal kellaajal.

Ravimi võtmise meelepidamiseks võite seadistada vastava meeldetuletuse.

Veenduge, et laps neelab kogu annuse alla.

Kui arst on öelnud, et peate Xarelto't võtma või manustama:

- üks kord ööpäevas, tehke seda ligikaudu 24-tunniste vahedega;
- kaks korda ööpäevas, tehke seda ligikaudu 12-tunniste vahedega;

- kolm korda ööpäevas, tehke seda ligikaudu 8-tunniste vahedega.

Arst otsustab, kui kaua teie (või laps) peate ravi jätkama.

#### **Kui teie (või laps) sülitate/öögite annuse välja või oksendate**

- vähem kui 30 minutit pärast Xarelto võtmist, siis võtke või manustage uus annus;
- enam kui 30 minutit pärast Xarelto võtmist, siis **ärge** võtke/manustage uut annust. Võtke/manustage järgmine Xarelto annus järgmisel plaanitud ravimi võtmise ajal.

Juhul, kui pärast Xarelto annuse võtmist sülitatakse/öögitakse see korduvalt välja või oksendatakse, võtke ühendust oma arstiga.

#### **Kui te unustate Xarelto't võtta/manustada**

- **Kui te võtate/manustate Xarelto't üks kord ööpäevas**, siis võtke/manustage Xarelto vahelejäanud annus samal päeval niipea, kui see teile meenub. Kui see ei ole võimalik, jätke annus vahele. Seejärel võtke/manustage Xarelto järgmine annus järgmisel päeval. Ärge võtke/manustage üle ühe annuse ööpäevas.
- **Kui te võtate/ manustate Xarelto't kaks korda ööpäevas**
  - Ununes võtta hommikune annus: võtke/manustage vahelejäanud annus niipea, kui see teile meenub. Võite selle võtta/manustada koos õhtuse annusega.
  - Ununes võtta õhtune annus: võite vahelejäanud annuse võtta/manustada ainult samal õhtul. Ärge võtke/manustage kahte annust järgmisel hommikul.
- **Kui te võtate/manustate Xarelto't kolm korda ööpäevas**, siis ärge vahelejäanud annuse asemel uut võtke. Jätkake järgmise plaanipärase annusega (manustatakse iga 8 tunni järel).

Järgmisel päeval pärast vahelejäanud annust jätkake ravimi võtmist/manustamist nagu teile oli välja kirjutatud kas üks, kaks või kolm korda ööpäevas.

#### **Kui te võtate/manustate Xarelto't rohkem, kui ette nähtud**

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kui olete võtnud/manustanud Xarelto suukaudset suspensiooni liiga palju. Xarelto võtmine/manustamine liiga suures koguses suurendab veritsusohu.

#### **Kui te lõpetate Xarelto võtmise/manustamise**

Ärge lõpetage Xarelto kasutamist enne oma arstiga konsulteerimata, sest Xarelto ravib ja hoiab ära tõsiseid seisundeid.

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teised sarnased ravimid (tromboosivastased ained), võib Xarelto 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 paistetuse, õhupuudus, valu rindkeres või stenokardia.
- Teie arst võib otsustada teid (või last) 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 tasemete suurenemist.

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

- aju- või koljusisene veritsus (vt eespoolt võimalikke kõrvaltoimeid, mis võivad olla veritsuse sümptomiteks);
- verejooks liigesesse, mis põhjustab valu ja turset;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- allergilised reaktsioonid, sh allergilised nahareaktsioonid;
- maksafunktsiooni kahjustus (avaldub arsti määratud analüüsides);
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini sisalduse, mõnede kõhunäärme- või maksaensüümide aktiivsuse või trombotsüütide arvu suurenemist;
- minestamine;
- halb enesetunne;
- südame löögisageduse kiirenemine;
- suukuivus;
- nõgestõbi.

#### **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

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

- paikne turse;
- verekogum (hematoom) kubemepiirkonnas, mis on tüsistuseks südameprotseduuris, kus jalaarterisse sisestatakse kateeter (pseudoaneurüsm).

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

- eosinofiilide (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).

### **Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Üldiselt sarnanevad Xarelto'ga ravitud lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed täiskasvanutel täheldatutega ja on peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega.

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini lastel ja noorukitel:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- palavik;
- ninaverejooks;
- oksendamine.

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- südame löögisageduse suurenemine;
- vereanalüüsid võivad näidata bilirubiini (sapipigmenti) sisalduse suurenemist;
- trombotsütopeenia (vere hüübimises osalevate vereliistakute vähesus);
- rohke menstruaalverejooks.

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

- vereanalüüsid võivad näidata konjugeeritud bilirubiini (sapipigment bilirubiini alatüüp) sisalduse suurenemist.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil (või lapsel) 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 Xarelto't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Valmistatud suspensiooni kõlblikkusaeg on 14 päeva, säilitatuna toatemperatuuril.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda. Valmistatud suspensiooni hoida püstiasendis.

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 Xarelto sisaldab

- Toimeaine on rivaroksabaan. Üks klaaspudel sisaldab 51,7 mg (100 ml pudeli puhul) või 103,4 mg (250 ml pudeli puhul) rivaroksabaani. Pärast valmistamist sisaldab 1 ml suspensiooni 1 mg rivaroksabaani.
- Teised koostisosad on:  
veevaba sidrunhape (E 330), hüpromelloos (2910), mannitool (E 421), mikrokristalliline tselluloos, naatriumkarboksümetüültselluloos, naatriumbensoaat (E 211) (vt lõik 2 „Xarelto sisaldab naatriumbensoati ja naatriumi“); sukraloos (E 955), ksantaankummi (E 415), magus ja kreemine lõhna- ja maitseaine (koostis: lõhna- ja maitseained, maltodekstriin (mais), propüleenglükool (E 1520) ja kummiaraabik (E 414)).

### Kuidas Xarelto välja näeb ja pakendi sisu

Xarelto suukaudse suspensiooni valged graanulid on lastekindla keeratava korgiga klaaspudelis.

#### Pakendi suurused

- Lastele kehakaaluga **alla 4 kg**:  
karbis on üks pruun klaaspudel (100 ml), mis sisaldab 2,625 g graanuleid (vastab 51,7 mg rivaroksabaanile), kaks 1 ml sinist süstalt, üks 50 ml veesüstal ja üks adapter.
- Lastele kehakaaluga **4 kg või rohkem**:  
karbis on üks pruun klaaspudel (250 ml), mis sisaldab 5,25 g graanuleid (vastab 103,4 mg rivaroksabaanile), kaks 5 ml ja kaks 10 ml sinist süstalt, üks 100 ml veesüstal ja üks adapter.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Ravimi väljakirjutaja peab määrama individuaalse, kehakaalul põhineva annuse ja ravimi manustamissageduse, mis tuleb märkida väliskarbile ravimi väljastamisel (lapsevanemale, hooldajale või patsiendile).

Järgige hoolikalt pakendis olevat kasutusjuhendit.

Vaadake videot, mille leiab skaneerides patsiendi hoiatuskaardil (sisaldub ravimi karbis) olevat QR-koodi.

### Müügiloa hoidja ja tootja

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

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

**België / Belgique / Belgien**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**  
Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**  
Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**  
Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**  
Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**  
Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**  
Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**  
Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**  
Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**  
Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**  
Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**  
Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**  
UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**  
Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**  
Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**  
Bayer B.V.  
Tel: +31-23-799 1000

**Norge**  
Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**  
Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**  
Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**  
Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**  
SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**  
Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**  
Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**  
Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521



**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

## Kasutusjuhend

Kasutusjuhend

**Xarelto 1 mg/ml**

**100 ml pudel, milles on 2,625 g graanuleid suukaudse suspensiooni valmistamiseks**

**Toimeaine: rivaroksabaan**

**Suukaudse suspensiooni (graanulite-vee segu) valmistamine ja manustamine**

### **Kasutatud terminid ja sümbolid**

- Graanulid: pudelis olev pulber, mis sisaldab toimeainet.
- Veesüstal: 50 ml süstal, mida kasutatakse 50 ml vee välja mõõtmiseks ja lisamiseks Xarelto graanuleid sisaldavasse pudelisse.
- Suspensioon: graanulite-vee segu (suukaudseks kasutamiseks).
- Sinine süstal: sinise kolviga süstal Xarelto pudelist välja tõmbamiseks ja suukaudseks manustamiseks.



Ettevaatust! Lugege kasutusjuhendis toodud hoiatusi ja ettevaatusabinõusid.



Lugege kasutusjuhendit.



Hoida päikesevalguse eest kaitstult.



Hoida kuivas.



Tootmise kuupäev



Kõlblikusaeg



Viitenumber



Partii number



Ainult suukaudseks manustamiseks

## Enne alustamist

- Enne Xarelto esmakordset kasutamist ja enne iga annuse manustamist lugege hoolikalt kogu kasutusjuhendit.
- Vaadake videot, mille leiab skaneerides patsiendi hoiatuskaardil (sisaldub ravimi karbis) olevat QR-koodi.
- Veenduge, et saate juhistest aru. Vastasel juhul võtke ühendust oma arstiga.
- Lisateave Xarelto kohta on toodud pakendi infolehes.

## Pakendi sisu

Igas Xarelto karbis on:



**1 lastekindla keeratava korgiga pudel**, milles on Xarelto graanulid.



**1 pakendatud 50 ml veesüstal** (ainult ühekordseks kasutamiseks)

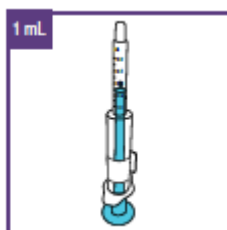
Veesüstalt kasutatakse Xarelto suspensiooni valmistamiseks vajaliku veekoguse väljamõõtmiseks.



**1 pakendatud pudeliadapter**

Pärast täpse koguse vee lisamist pudelisse, sisestatakse adapter Xarelto graanuleid sisaldava pudeli pudelikaela avasse.

Pudeliadapteri abil ühendatakse sinine süstal pudeliga. See tagab, et süstlasse saaks pudelist tõmmata õige annuse suspensiooni.



**2 pakendatud 1 ml sinist süstalt (üks süstal on varusüstal)**

Sinist süstalt kasutatakse kuni **1 ml** koguste manustamiseks.

Kasutage vajaliku suspensioonikoguse manustamiseks sobivat sinist süstalt.

Siniste süstalde sildi all on **punane** nupp. Nupu abil saab fikseerida annuseks vajaliku suspensiooni koguse.

Ärge eemaldage silti siniselt süstlalt enne, kui juhendis öeldud.



### **1 kasutusjuhend** (käesolev dokument)

Kasutusjuhendis kirjeldatakse, kuidas suspensiooni valmistada ning sinist süstalt valmis seada ja käsitseda.



### **1 pakendi infoleht**

Sisaldab olulist teavet Xarelto kohta.



### **1 patsiendi hoiatuskaart**

Oluline teave erakorralise olukorra puhuks.

See kaart peab patsiendil alati kaasas olema. Kaarti tuleb näidata enne ravi alustamist igale arstile või hambaarstile.

	<b>Hoiatusteave</b>
<p><b>Ärge</b> võtke üksikuid esemeid pakendist välja enne, kui seda juhistes öeldakse. <b>Ärge</b> kasutage Xarelto't, kui mis tahes eseme pakend on avatud või kahjustunud. <b>Ärge</b> kasutage Xarelto't pärast karbile märgitud kõlblikkusaega.</p>	

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

- Vältimaks õhumullide teket kasutage suspensiooni valmistamiseks **ainult** gaseerimata joogivett. See tähendab, et te võite kasutada kas:
  - puhast kraanivett või
  - gaseerimata mineraalvett.
- Xarelto õige kontsentratsiooni tagamiseks on väga oluline lisada pudelis olevatele graanulitele täpne kogus vett.
  - Vee koguse (50 ml) mõõtmiseks kasutage veesüstalt, vt lisateavet allpool.
  - Mõõtke pudelisse lisatava vee kogus väga täpselt.
- Pärast valmistamist võib suspensiooni kasutada 14 päeva jooksul, kui seda hoitakse toatemperatuuril. Märkige pudeli sildile ettenähtud kohta suspensiooni kõlblikkusaeg (valmistamise kuupäev + 14 päeva).
- Suspensiooni **hoida** temperatuuril kuni 30 °C. **Mitte** lasta külmuda. Kui suspensiooni hoitakse külmkapis, laske sellel enne vajaliku annuse väljatõmbamist soojeneda toatemperatuurini.
- Pärast valmistamist loksutage suspensiooni **vähemalt 60 sekundit**.
- Enne iga kasutamist loksutage suspensiooni **vähemalt 10 sekundit**.
- Väga oluline on manustada Xarelto täpne annus.
  - Veenduge, et teaksite määratud annust ja manustamise sagedust. Kui te ei tea kui palju ja kui sageli ravimit manustada, siis küsige seda oma arstilt või apteekrilt.
  - Kohandage sinine süstal hoolikalt määratud suspensioonikoguse järgi.
  - Määratud annus manustage sinise süstla abil. Järgige arsti poolt määratud

- manustamissagedust ööpäeva kohta.
- Enne suukaudse suspensiooni manustamist kontrollige, et sinises süstlas ei oleks suuri õhumulle.
- Kui teie laps ei võta korduvalt nõutavat annust või sülitab/öögib osa sellest välja, võtke ühendust oma lapse arstiga ja küsige nõu.
- Manustamiste vahelisel ajal hoidke suukaudset suspensiooni laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke kasutusjuhend alles, et seda vajadusel hiljem Xarelto kasutamise ajal uuesti lugeda.

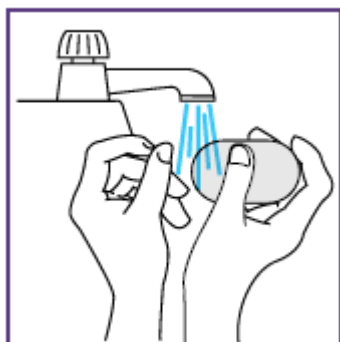
## Xarelto kasutamine

- Xarelto suspensioon on ainult suukaudseks kasutamiseks.
- Xarelto kogus ja manustamise sagedus sõltuvad lapse kehakaalust, seega kui teie lapsele manustatakse Xarelto't pikema aja jooksul, võib annustamine aja jooksul muutuda.
  - Teie lapse arst ütleb teile annuse õige koguse.
  - **Ärge muutke annust ise.**
  - Kasutage seda ravimit **alati** arsti poolt määratud annuses, laske väljakirjutatud annus ja manustamise sagedus märkida ravimi karbile selleks ettenähtud kohta. Kui annustamist ei ole karbile märgitud, küsige vastavat infot oma lapse arstilt või apteekrilt.
- Järgige järgmistes peatükkides olevat üksikasjalikku kasutusjuhendit.
- Järgige hoolikalt manustamisjuhiseid:
  - Ravimi võtmine: kolm korda ööpäevas
  - Manustamine: ligikaudu iga 8 tunni järel, toitmise ajal

## 1. Suukaudse suspensiooni valmistamine

### Samm 1.1 Valmistamine – ettevalmistused

Suspensiooni valmistamine toimub iga pakendi puhul üks kord.  
Enne suspensiooni valmistamist:



a. Peske käed korralikult seebiga ja kuivatage.



b. Kontrollige kõlblikusaega karbil.  
**Ärge** kasutage ravimit pärast kõlblikusaja möödumist.

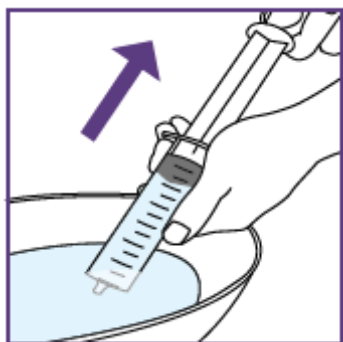
c. Pange valmis järgmised esemed:

- anum vähemalt 150 ml veega:
  - puhas kraanivesi või gaseerimata mineraalvesi
  - vesi peab olema toatemperatuuril
- lapp vee ärapühkimiseks

## Samm 1.2 Vajaliku veekoguse mõõtmine

Iga kord, kui võtate kasutusele uue pakendi, kasutage ainult selles uues pakendis olevaid esemeid.

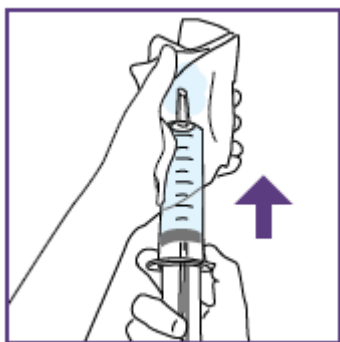
a. Võtke pakendist välja veesüstal.



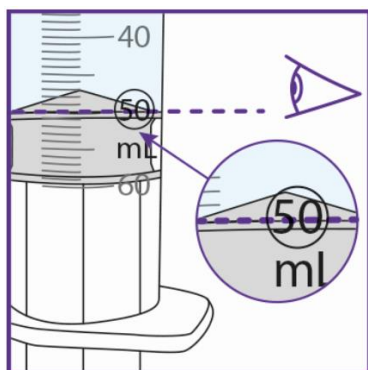
- b. Torgake veesüstla ots veeanumasse.  
c. Tõmmake süstlasse rohkem kui 50 ml vett.  
Selleks tõmmake kolvivart enda poole. Vältimaks õhumullide süstlasse sattumist peab süstla ots olema täitmise ajal veepiirist allpool.  
d. Võtke süstal veest välja.

e. Pöörake veesüstal püsti, nii et süstla ava jääks ülespoole.  
→ Kui hoiate süstalt püstiasendis, liiguvad õhumullid üles.

Koputage sõrmedega vastu süstalt, see aitab õhumullidel üles liikuda.

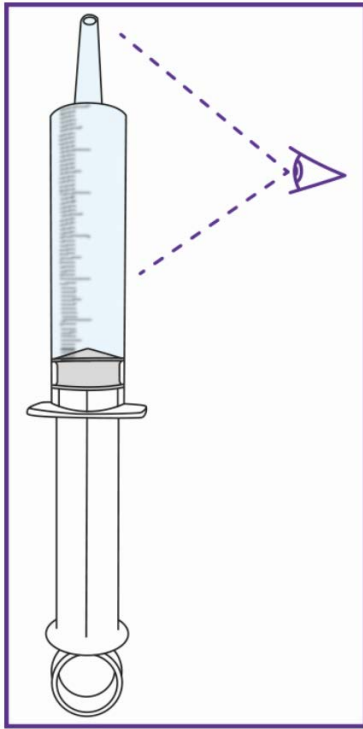


- f. Suruge kolvivart sissepoole, kuni selle ülemine serv jõuab 50 ml märgini.  
→ Kolvi surumisel võib süstla otsast vett välja tulla, kuivatage see lapiga ära.



### Hoiatusteave

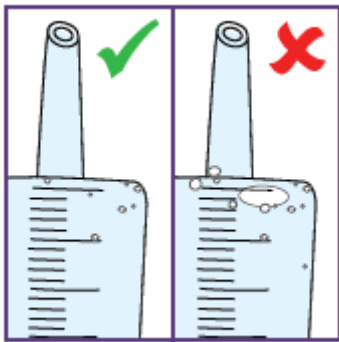
Suspensiooni nõuetekohase kontsentratsiooni saamiseks peab kolvi must ülemine serv olema täpselt samal joonel 50 ml märgiga.



g. Hoides süstalt püsti, ava ülespoole, kontrollige hoolikalt süstlas olevat vett:

- vee kogus on õige,
- vees ei ole õhumulle.

Väikeste õhumullide esinemine on lubatud, kuid suured õhumullid mitte. Vt altpoolt mida teha suurte õhumullide esinemisel.



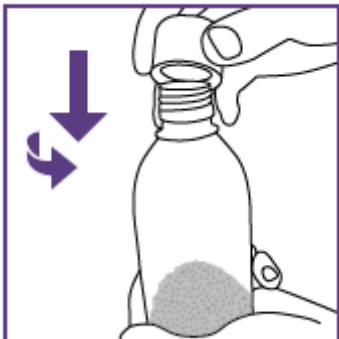
h. **Kui süstal ei ole korralikult täidetud või sisaldab liiga palju õhku**

- Tühjendage veesüstal.
- Korrake toiminguid b.–h.

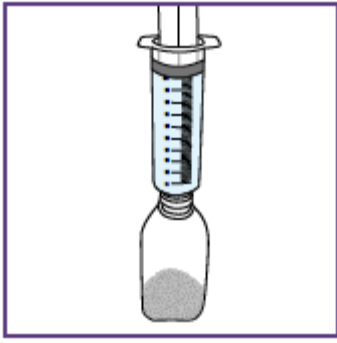
### Samm 1.3 Vee lisamine graanulitele

a. **Kui pudelis olevad graanulid on tükkis**

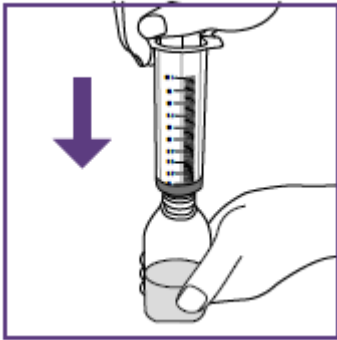
- Raputage ettevaatlikult peos olevat pudelit.
- **Olge ettevaatlik**, pudel on klaasist.



b. Keerake lahti pudeli lastekindel kork (vajutage alla ja pöörake vastupäeva).



c. Asetage täidetud veesüstal pudeliava servale.



d. Hoidke pudelit kindlalt paigal.

e. Vajutage kolvivars aeglaselt alla.

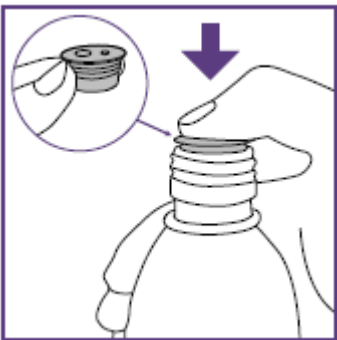
**Pudelisse tuleb lisada kogu süstlas olev vesi.**

f. Visake veesüstal olmejäätmete hulka.

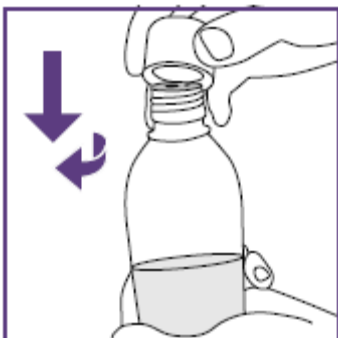
#### Samm 1.4 Adapteri paigaldamine ja suukaudse suspensiooni segamine

Adapterit kasutatakse sinise süstla suspensiooniga täitmiseks.

a. Võtke pudeliadapter pakendist välja.

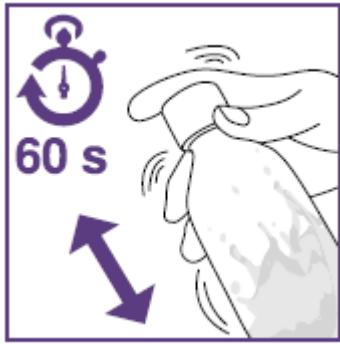


b. Suruge adapter täielikult pudelikaela sisse.

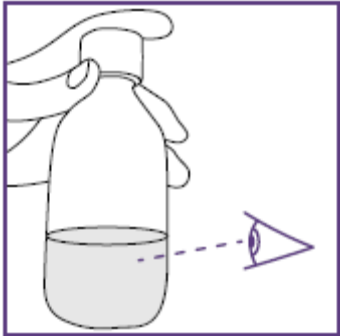


c. Keerake kork tugevalt pudelile.





- d. Loksutage pudelit **ettevaatlikult vähemalt 60 sekundit**.  
→ Sellega tagate, et suspensioon on hästi segunenud.



- e. Kontrollige, et suspensioon oleks täielikult segunenud:

- selles ei ole tükke,
- selles ei ole setet.

	<b>Hoiatusteave</b>
Täpse annuse tagamiseks <b>ei tohi</b> suspensioon sisaldada tükke ega setet.	

- f. **Kui suspensioonis on tükke või setet**, korrake toiminguid d.–f.

→ Kui suspensioonis ei ole tükke ega setet on see kasutamiseks valmis.

**Ärge lisage pudelisse rohkem vett.**

Suspensiooni kõlblikkusaeg toatemperatuuril on 14 päeva.



- g. Kirjutage pudeli sildile äsja valmistatud suspensiooni kõlblikkusaeg:

**valmistamise kuupäev + 14 päeva**

Kõrvalolev pilt on illustratiivne.

## 2. Väljakirjutatud annuse seadistamine iga uue sinise süstla kasutusele võtmisel

**Üle- või alaannustamise vältimiseks on vaja manustada täpne kogus suspensiooni.**

Enne esimese annuse võtmist tuleb sinine süstal seadistada vastavalt arsti poolt väljakirjutatud annusele. Annustamine on kirjutatud karbile selleks ettenähtud kohta. Kui annustamist ei ole karbile märgitud, küsige seda lapse arstilt või apteekrilt.

Pärast annuse seadistamist võib seda sama sinist süstalt kasutada kogu pudelis oleva suspensiooni (valmistatud vastavalt eespool (samm 1) toodud juhiste) manustamiseks.

**Kui annus on sinisel süstlal fikseeritud, ei saa seda enam muuta.**

Sinisel süstlal on skaala (ml).  
1 ml sinise süstla skaala esimene jaotis algab 0,2 ml.  
Süstla skaalajaotis on 0,1 ml.

**Märkus:**

**Ärge eemaldage silti süstlalt enne, kui seda on juhistes öeldud.**

Sinisel süstlal on koguse määramiseks **punane** nupp, mis on algselt kaetud äratõmmatava sildiga.

Vajutades punast nuppu fikseeritakse süstla maht. Seda saab teha vaid ühe korra. **Ärge** vajutage **punast** nuppu enne, kui seda on kasutusjuhendis öeldud.

Pärast **punase** nupu vajutamist ei saa süstla mahtu enam muuta.

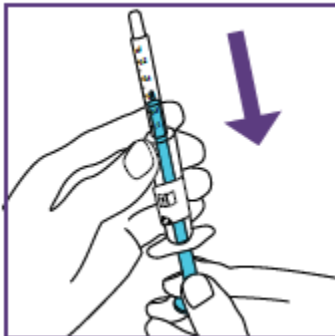


- a. Kontrollige annust, mis on kirjutatud karbile selleks ettenähtud kohta.

**b. Kui annustamise teave puudub:**


küsi seda apteekrilt või arstilt.

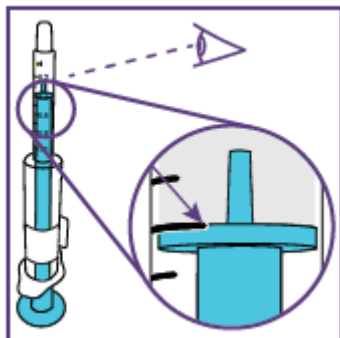
- c. Hoidke sinist süstalt käes püsti, ava üleval pool.



- d. Tõmmake kolvivart **aeglaselt** allapoole, kuni selle ülemine serv jõuab manustatava annuse märgini.

→ Kolvivarda liigutamisel kuulete iga võimaliku annuse juures klõpsatust.

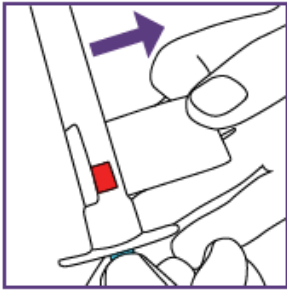
	<b>Hoiatusteave</b>
Kolvi ülemine serv <b>peab olema täpselt samal joonel</b> manustatava annuse märgiga.	



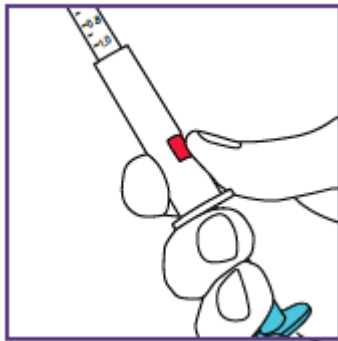
Kõrvalolev pilt on illustratiivne, teile määratud kogus võib olla erinev.

**Ettevaatust:** ärge tõmmake kolbi manustatava koguse märgist kaugemale.

**Ettevaatust:** kolvi tõmbamise ajal **ärge** vajutage sildile.

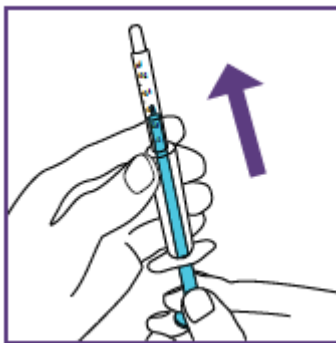


- e. **Tõmmake** siniselt süstlalt **silt ära**.  
→ Nüüd näete **punast** nuppu, millega saate fikseerida annuse.
- f. Kontrollige kolvi asetust, veenduge et kolvi ülemine serv oleks täpselt ühel joonel manustatava koguse märgiga.
- g. **Kui kolvi ülemine serv ei ole manustatava koguse märgi juures**, siis muutke seda vastavalt.



- h. Kui kolvi ülemine serv on samal joonel manustatava annuse märgiga, siis vajutage annuse fikseerimiseks **punast** nuppu.  
→ Nüüd on annus määratud.  
→ Punasele nupule vajutades kuulete veel ühte klõpsu. Hiljem klõpse enam ei kuule.

	<b>Hoiatusteave</b>
Kui märkate, et fikseerisite vale annuse (vajutasite punast nuppu vale annuse märgi juures), kasutage sinist varusüstalt. Korrake uue sinise süstlaga toiminguid a.–h.	



- i. Suruge kolb lõpuni süstlasse.  
→ Nüüd on sinine süstal kasutusvalmis.

### 3. Suukaudse suspensiooni manustamine

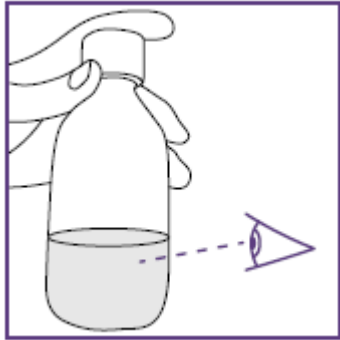
Igakordsel manustamisel toimige, nagu on kirjeldatud allpool.

#### Samm 3.1 Suukaudse suspensiooni segamine

	<b>Hoiatusteave</b>
Kui suspensiooni on hoitud külmkapis, laske sellel soojeneda toatemperatuurini.	

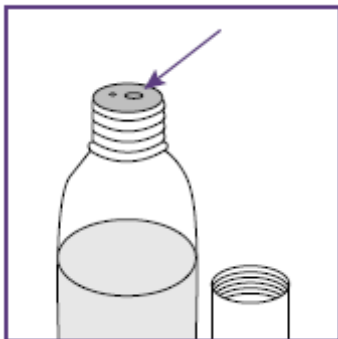


- a. Enne iga annuse manustamist loksutage pudelit **õrnalt vähemalt 10 sekundit**.  
→ Sellega tagate, et suspensioon on hästi segunenud.



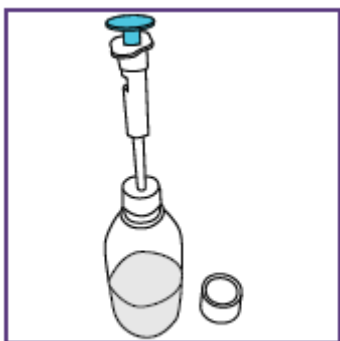
- b. Kontrollige, et suspensioon oleks täielikult segunenud, st:
- selles ei ole tükke,
  - selles ei ole setet.
- c. **Kui suspensioonis on tükke või setet** korrake toiminguid a. ja b.

- d. Loksutamisel võib tekkida vaht.  
Laske pudelil seista kuni vaht kaob.

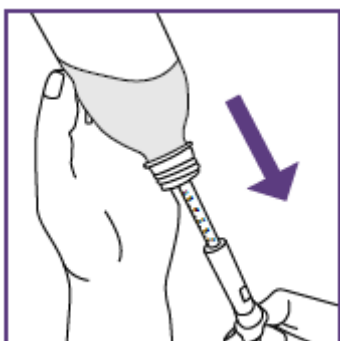


- e. Keerake pudeli kork maha, adapter peab jääma pudelile.  
**Märkus:**  
Adapteril olevat suuremat ava kasutatakse sinise süstla ühendamiseks.  
Pudeliadapteri pinnal ei tohi olla vedelikku.
- f. **Kui adapteril on vedelikku**, eemaldage see puhta salvrätiga.

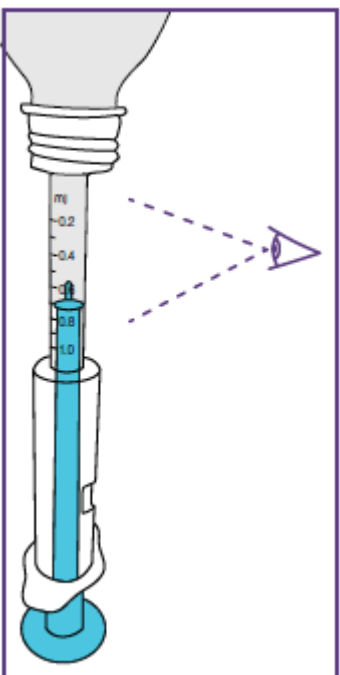
### Samm 3.2 Vajaliku ravimi koguse süstlasse tõmbamine



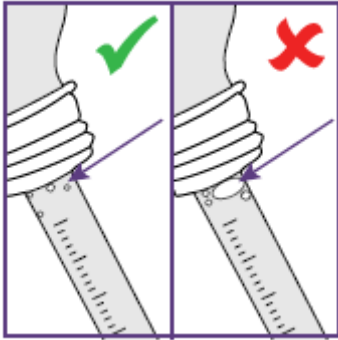
a. Hoidke pudelit püstiasendis. Torgake sinise süstla ots **täielikult** adapteri suuremasse avasse.



b. Pöörake pudel tagurpidi.  
c. Tõmmake sinist kolvivart **aeglaselt** allapoole, kuni see peatub (st on jõudnud vajaliku annuse märgini).



d. Kontrollige hoolikalt, et sinises süstlas ei oleks õhku. Väikeste õhumullide esinemine on lubatud.

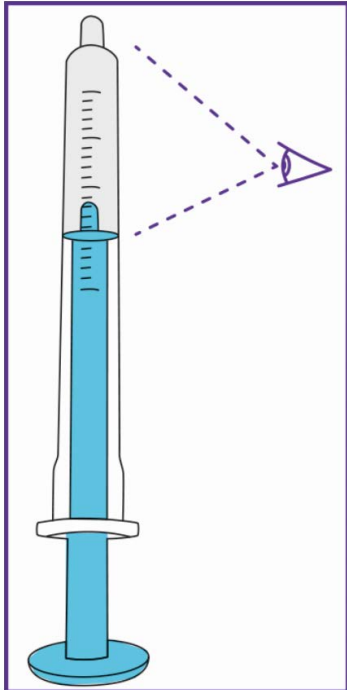


**e. Kui süstlas on suuremaid õhumulle:**

- Suruge suspensioon pudelisse tagasi (lükates kolvivart lõpuni sinisesse süstlasse).
- Korrake toiminguid b.–e.

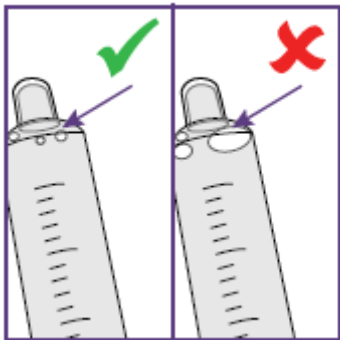
f. Pöörake pudel jälle õiget pidi.

g. Eemaldage sinine süstal **ettevaatlikult** adapterist.



h. Hoidke sinist süstalt püstiasendis ja veenduge, et:

- sinise süstla ots on täidetud,
- sinine süstal on täidetud õige annusega,
- süstlas ei ole suuri õhumulle.



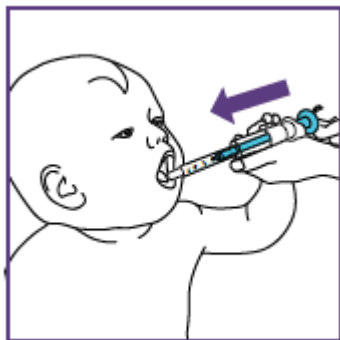
**i. Kui süstlas on õhku või suuremaid õhumulle:**

- Torgake sinise süstla ots jälle täielikult pudeliadapteri suuremasse avasse.
- Suruge suspensioon pudelisse tagasi (lükates kolvivart lõpuni sinisesse süstlasse).
- Korrake toiminguid b.–h. seni, kuni süstlasse tõmmatud suspensioonis ei ole suuri õhumulle.

j. Sulgege pudel keeratava korgiga.

Manustage suspensioon kohe pärast sinise süstla täitmist (samm 3.3).

### Samm 3.3 Määratud annuse manustamine



- Pange sinine süstal patsiendi suhu.
- Võimaldamaks loomulikku neelamist, suunake süstla ots põse siseküljele.
- Suruge kolvivart **aeglaselt** alla, kuni kolb peatub (sinine süstal on täiesti tühi).
- Veenduge, et patsient neelab kogu annuse alla.



#### Hoiatusteave

#### **Patsient peab neelama alla ravimi kogu annuse.**

Kui annust ei neelatud täielikult alla (korduvalt) või kui patsient oksendab, pidage edasise tegevuse osas nõu oma arstiga.



- Julgustage patsienti jooma ühe tavapärase vedelikukoguse.
  - Nt 6-kuuse lapse puhul võib selleks koguseks olla 20 ml.
  - Rinnaga toidetava imiku puhul võib selleks olla rinnapiim.

## 4. Puhastamine ja hoiustamine

### **Sinist süstalt tuleb puhastada pärast iga kasutuskorda.**

Vahendi puhastamiseks toimige järgmiselt. Nõuetekohaseks puhastamiseks tuleb teha **kolm** puhastustsüklit.

Enne toiminguga 4.1 alustamist vajate järgmisi vahendeid:

- kahte anumad (nt tassi või kaussi)
  - üks neist täitke joogiveega
  - teine anum jääb tühjaks

### Samm 4.1 Puhastamine



- Pange sinise süstla ots veega anumasse.
- Tõmmake süstlasse vett, kuni kolvivars peatub.



c. Tühjendage sinise süstla sisu valmis pandud tühja anumasse.

d. Korrake toiminguid a.–c. **veel kaks korda**.

e. Pärast puhastamist lükake kolvivars lõpuni sisse.

f. Kuivatage süstla pealispind puhta lapiga.

	<b>Hoiatusteave</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ärge peske sinist süstalt nõudepesumasinas.</li><li>▪ Sinist süstalt ei tohi asetada keevasse vette.</li></ul>	

#### Samm 4.2 Hoiustamine

Hoidke sinist süstalt kuni järgmise kasutamiskorrani puhtas ja kuivas kohas, nt Xarelto karbis. Hoida päikesevalguse eest kaitstult.

	<b>Hoiatusteave</b>
Sinist süstalt <b>võib kasutada kuni 14 päeva</b> .	

Suspensiooni hoida temperatuuril kuni 30 °C.

	<b>Hoiatusteave</b>
Suspensioonil <b>ei tohi</b> lasta külmuda. Valmistatud suspensioon on stabiilne toatemperatuuril kuni 14 päeva (valmistamise kuupäev pluss 14 päeva). <b>Hoidke Xarelto't laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.</b> Valmistatud suspensiooni tuleb hoida püstiasendis.	

#### 5. Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



## Kasutusjuhend

Kasutusjuhend

**Xarelto 1 mg/ml**

**250 ml pudel, milles on 5,25 g graanuleid suukaudse suspensiooni valmistamiseks**

**Toimeaine: rivaroksabaan**

**Suukaudse suspensiooni (graanulite-vee segu) valmistamine ja manustamine**

### **Kasutatud terminid ja sümbolid**

- Graanulid: pudelis olev pulber, mis sisaldab toimeainet.
- Veesüstal: 100 ml süstal, mida kasutatakse 100 ml vee välja mõõtmiseks ja lisamiseks Xarelto graanuleid sisaldavasse pudelisse.
- Suspensioon: graanulite-vee segu (suukaudseks kasutamiseks).
- Sinine süstal: sinise kolviga süstal Xarelto pudelist välja tõmbamiseks ja suukaudseks manustamiseks.



Ettevaatust! Lugege kasutusjuhendis toodud hoiatusi ja ettevaatusabinõusid.



Lugege kasutusjuhendit.



Hoida päikesevalguse eest kaitstult.



Hoida kuivas.



Tootmise kuupäev



Kõlblikusaeg



Viitenumber



Partii number



Ainult suukaudseks manustamiseks

## Enne alustamist

- Enne Xarelto esmakordset kasutamist ja enne iga annuse manustamist lugege hoolikalt kogu kasutusjuhendit.
- Vaadake videot, mille leiab skaneerides patsiendi hoiatuskaardil (sisaldub ravimi karbis) olevat QR-koodi.
- Veenduge, et saate juhistest aru. Vastasel juhul võtke ühendust oma arstiga.
- Lisateave Xarelto kohta on toodud pakendi infolehes.

## Pakendi sisu

Igas Xarelto karbis on:



**1 lastekindla keeratava korgiga pudel**, milles on Xarelto graanulid.



**1 pakendatud 100 ml veesüstal** (ainult ühekordseks kasutamiseks)

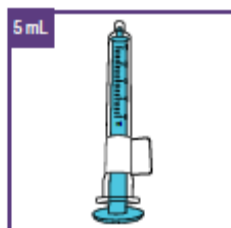
Veesüstalt kasutatakse Xarelto suspensiooni valmistamiseks vajaliku veekoguse väljamõõtmiseks.



**1 pakendatud pudeliadapter**

Pärast täpse koguse vee lisamist pudelisse, sisestatakse adapter Xarelto graanuleid sisaldava pudeli pudelikaela avasse.

Pudeliadapteri abil ühendatakse sinine süstal pudeliga. See tagab, et süstlasse saaks pudelist tõmmata õige annuse suspensiooni.



**2 pakendatud 5 ml sinist süstalt (üks süstal on varusüstal)**

Sinist süstalt kasutatakse kuni **5 ml** koguste manustamiseks.



### 2 pakendatud 10 ml sinist süstalt (üks süstal on varusüstal)

Seda sinist süstalt kasutatakse **5 ml...10 ml** koguste manustamiseks.

Kasutage vajaliku suspensioonikoguse manustamiseks sobivat sinist süstalt.

Siniste süstalde sildi all on **punane** nupp. Nupu abil saab fikseerida annuseks vajaliku suspensiooni koguse.

Ärge eemaldage silti siniselt süstalt enne, kui juhendis öeldud.



### 1 kasutusjuhend (käesolev dokument)

Kasutusjuhendis kirjeldatakse, kuidas suspensiooni valmistada ning sinist süstalt valmis seada ja käsitseda.



### 1 pakendi infoleht

Sisaldab olulist teavet Xarelto kohta.



### 1 patsiendi hoiatuskaart

Oluline teave erakorralise olukorra puhuks.

See kaart peab patsiendil alati kaasas olema. Kaarti tuleb näidata enne ravi alustamist igale arstile või hambaarstile.



### Hoiatusteave

**Ärge** võtke üksikuid esemeid pakendist välja enne, kui seda juhistes öeldakse.  
**Ärge** kasutage Xarelto't, kui mis tahes eseme pakend on avatud või kahjustunud.  
**Ärge** kasutage Xarelto't pärast karbile märgitud kõlblikkusaega.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Vältimaks õhumullide teket kasutage suspensiooni valmistamiseks **ainult** gaseerimata joogivett. See tähendab, et te võite kasutada kas:
  - puhast kraanivett või
  - gaseerimata mineraalvett.
- Xarelto õige kontsentratsiooni tagamiseks on väga oluline lisada pudelis olevatele graanulitele täpne kogus vett.
  - Vee koguse (100 ml) mõõtmiseks kasutage veesüstalt, vt lisateavet allpool.
  - Mõõtke pudelisse lisatava vee kogus väga täpselt.
- Pärast valmistamist võib suspensiooni kasutada 14 päeva jooksul, kui seda hoitakse toatemperatuuril. Märkige pudeli sildile selleks ettenähtud kohta suspensiooni kõlblikkusaeg

(valmistamise kuupäev + 14 päeva).

- Suspensiooni **hoida** temperatuuril kuni 30 °C. **Mitte** lasta külmuda. Kui suspensiooni hoitakse külmkapis, laske sellel enne vajaliku annuse väljatõmbamist soojeneda toatemperatuurini.
- Pärast valmistamist loksutage suspensiooni **vähemalt 60 sekundit**.
- Enne iga kasutamist loksutage suspensiooni **vähemalt 10 sekundit**.
- Väga oluline on manustada Xarelto täpne annus.
  - Veenduge, et teaksite määratud annust ja manustamise sagedust. Kui te ei tea kui palju ja kui sageli ravimit manustada, siis küsige seda oma arstilt või apteekrilt.
  - Kohandage sinine süstal hoolikalt määratud suspensioonikoguse järgi.
  - Määratud annus manustage sinise süstla abil. Järgige arsti poolt määratud manustamissagedust ööpäeva kohta.
  - Enne suukaudse suspensiooni manustamist kontrollige, et sinises süstlas ei oleks suuri õhumulle.
- Kui teie laps ei võta korduvalt nõutavat annust või sülitab/öögib osa sellest välja, võtke ühendust oma lapse arstiga ja küsige nõu.
- Manustamiste vahelisel ajal hoidke suukaudset suspensiooni laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke kasutusjuhend alles, et seda vajadusel hiljem Xarelto kasutamise ajal uuesti lugeda.

### Xarelto kasutamine

- Xarelto suspensioon on ainult suukaudseks kasutamiseks.
- Xarelto kogus ja manustamise sagedus sõltuvad lapse kehakaalust, seega kui teie lapsele manustatakse Xarelto't pikema aja jooksul, võib annustamine aja jooksul muutuda.
  - Teie lapse arst ütleb teile annuse õige koguse ja manustamissageduse.
  - **Ärge muutke annust ise.**
  - Kasutage seda ravimit **alati** arsti poolt määratud annuses, laske väljakirjutatud annus ja manustamise sagedus märkida ravimi karbile selleks ettenähtud kohta. Kui annustamist ei ole karbile märgitud, küsige vastavat infot oma lapse arstilt või apteekrilt.
- Järgige järgmistes peatükkides olevat üksikasjalikku kasutusjuhendit.
- Järgige hoolikalt manustamisjuhiseid:

Ravimi manustamine	Manustamise aeg	Manustamiste vaheline aeg
üks kord ööpäevas	toitmise või söögi ajal	ligikaudu iga 24 tunni järel
kaks korda ööpäevas		ligikaudu iga 12 tunni järel
kolm korda ööpäevas		ligikaudu iga 8 tunni järel

## 1. Suukaudse suspensiooni valmistamine

### Samm 1.1 Valmistamine – ettevalmistused

Suspensiooni valmistamine toimub iga pakendi puhul üks kord.

Enne suspensiooni valmistamist:



a. Peske käed korralikult seebiga ja kuivatage.



b. Kontrollige kõlblikkusaega karbil.

**Ärge** kasutage ravimit pärast kõlblikkusaja möödumist.

c. Pange valmis järgmised esemed:

- anum vähemalt 150 ml veega:
  - puhas kraanivesi või gaseerimata mineraalvesi
  - vesi peab olema toatemperatuuril
- lapp vee ärapühkimiseks

### Samm 1.2 Vajaliku veekoguse mõõtmine

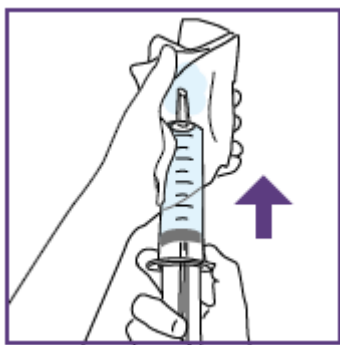
Iga kord, kui võtate kasutusele uue pakendi, kasutage ainult selles uues pakendis olevaid esemeid.



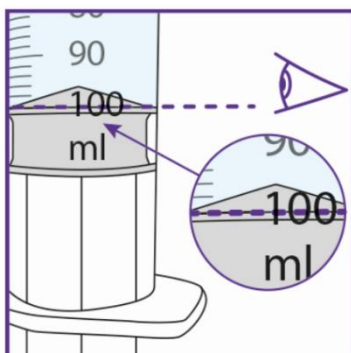
- a. Võtke pakendist välja veesüstal.
- b. Torgake veesüstla ots veeanumasse.
- c. Tõmmake süstlasse rohkem kui 100 ml vett.  
Selleks tõmmake kolvivart enda poole. Vältimaks õhumullide süstlasse sattumist peab süstla ots olema täitmise ajal veepiirist allpool.
- d. Võtke süstal veest välja.

- e. Pöörake veesüstal püsti, nii et süstla ava jääks ülespoole.  
→ Kui hoiate süstalt püstiasendis, liiguvad õhumullid üles.

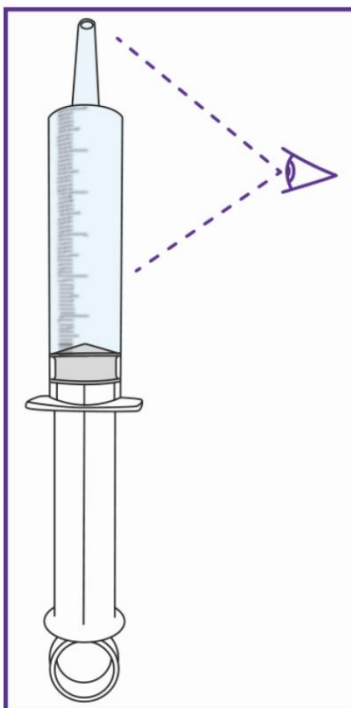
Koputage sõrmedega vastu süstalt, see aitab õhumullidel üles liikuda.



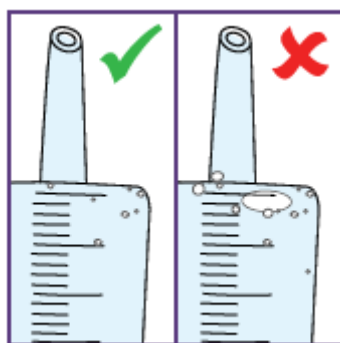
- f. Suruge kolvivart sissepoole, kuni selle ülemine serv jõuab 100 ml märgini.  
 → Kolvi surumisel võib süstla otsast vett välja tulla, kuivatage see lapiga ära.



Suspensiooni nõuetekohase kontsentratsiooni saamiseks **peab** kolvi must ülemine serv **olema täpselt samal joonel 100 ml märgiga**.



- g. Hoides süstalt püsti, ava ülespoole, kontrollige hoolikalt süstlas olevat vett:
- vee kogus on õige,
  - vees ei ole õhumulle.
- Väikeste õhumullide esinemine on lubatud, kuid suured õhumullid mitte. Vt altpoolt mida teha suurte õhumullide esinemisel.

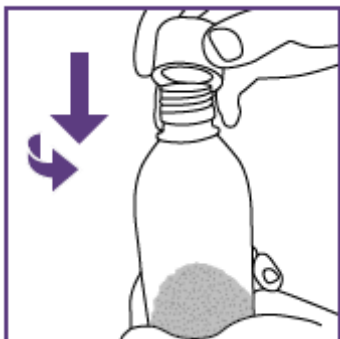


- h. **Kui süstal ei ole korralikult täidetud või sisaldab liiga palju õhku**
- Tühjendage veesüstal.
  - Korrake toiminguid b.–h.

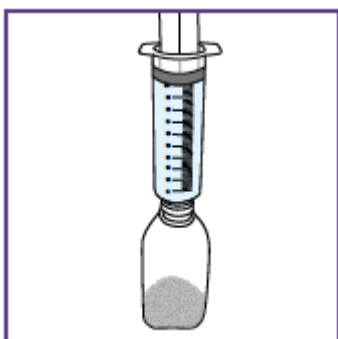
### Samm 1.3 Vee lisamine graanulitele

a. **Kui pudelis olevad graanulid on tükkis**

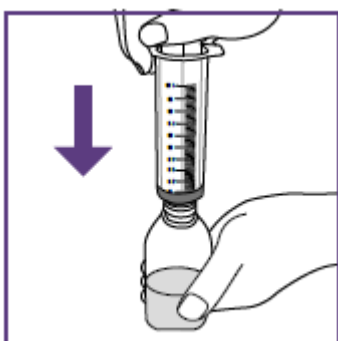
- Raputage ettevaatlikult peos olevat pudelit.
- **Olge ettevaatlik**, pudel on klaasist.



b. Keerake lahti pudeli lastekindel kork (vajutage alla ja pöörake vastupäeva).



c. Asetage täidetud veesüstal pudeliava servale.



d. Hoidke pudelit kindlalt paigal.

e. Vajutage kolvivars aeglaselt alla.

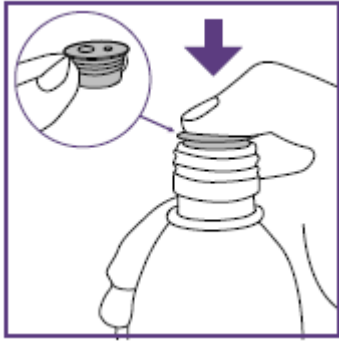
**Pudelisse tuleb lisada kogu süstlas olev vesi.**

f. Visake veesüstal olmejäätmete hulka.

### Samm 1.4 Adapteri paigaldamine ja suukaudse suspensiooni segamine

Adapterit kasutatakse sinise süstla suspensiooniga täitmiseks.

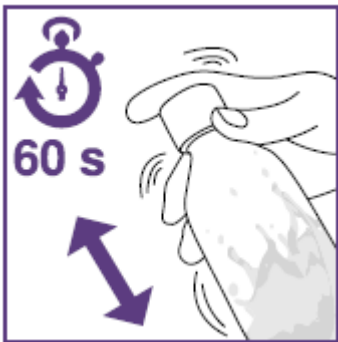
a. Võtke pudeliadapter pakendist välja.



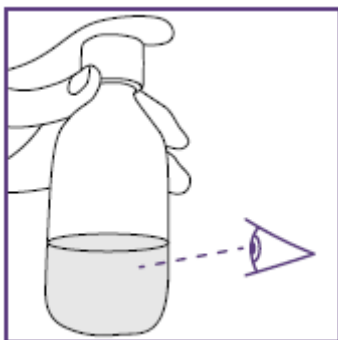
b. Suruge adapter täielikult pudelikaela sisse.



c. Keerake kork tugevalt pudelile.



d. Loksutage pudelit **ettevaatlikult vähemalt 60 sekundit.**  
→ Sellega tagate, et suspensioon on hästi segunenud.



e. Kontrollige, et suspensioon oleks täielikult segunenud:

- selles ei ole tükke,
- selles ei ole setet.

	<b>Hoiatusteave</b>
Täpse annuse tagamiseks <b>ei tohi</b> suspensioon sisaldada tükke ega setet.	

f. **Kui suspensioonis on tükke või setet, korrake toiminguid d.–f.**

→ Kui suspensioonis ei ole tükke ega setet on see kasutamiseks valmis.

**Ärge lisage pudelisse rohkem vett.**

Suspensiooni kõlblikusaeg toatemperatuuril on 14 päeva.





g. Kirjutage pudeli sildile äsja valmistatud suspensiooni kõlblikkusaeg:  
**valmistamise kuupäev + 14 päeva**  
Kõrvalolev pilt on illustratiivne.

## 2. Väljakirjutatud annuse seadistamine iga uue sinise süstla kasutusele võtmisel

**Üle- või alaannustamise vältimiseks on vaja manustada täpne kogus suspensiooni.**

Enne esimese annuse võtmist tuleb sinine süstal seadistada vastavalt arsti poolt väljakirjutatud annusele. Annustamine on kirjutatud karbile selleks ettenähtud kohta. Kui annustamist ei ole karbile märgitud, küsige seda lapse arstilt või apteekrilt.

Pärast annuse seadistamist võib seda sama sinist süstalt kasutada kogu pudelis oleva suspensiooni (valmistatud vastavalt eespool (samm 1) toodud juhiste) manustamiseks.

**Kui annus on sinisel süstlal fikseeritud, ei saa seda enam muuta.**

### Samm 2.1. Sobiva sinise süstla valimine

Pakendis on erineva suurusega süstlad:

**5 ml sinised süstlad** suspensiooni annuste **1 ml...5 ml** manustamiseks

**10 ml sinised süstlad** suspensiooni annuste **5 ml...10 ml** manustamiseks

- Valige sobiv sinine süstal arsti määratud annuse järgi. Teisi süstlaid te ei vaja.
- Võtke sinine süstal pakendist välja.

**Märkus:**

**Ärge eemaldage silti süstlalt enne, kui seda on juhistes öeldud.**

Sinisel süstlal on koguse määramiseks **punane** nupp, mis on algselt kaetud äratõmmatava sildiga.

Vajutades punast nuppu fikseeritakse süstla maht. Seda saab teha vaid ühe korra. **Ärge** vajutage **punast** nuppu enne, kui seda on kasutusjuhendis öeldud.

Pärast **punase** nupu vajutamist ei saa süstla mahtu enam muuta.

### Samm 2.2 Nõutava annuse seadistamine uuel sinisel süstlal

Sinisel süstlal on skaala (ml).

5 ml süstla skaala esimene jaotis algab 1 ml. Süstla skaalajaotis on 0,2 ml.

10 ml süstla skaala esimene jaotis algab 2 ml. Süstla skaalajaotis on 0,5 ml.



- a. Kontrollige annust, mis on kirjutatud karbile selleks ettenähtud kohta.

**Märkus:**

Üle 10 ml annuste jaoks kasutage 10 ml sinist süstalt järgmiselt:

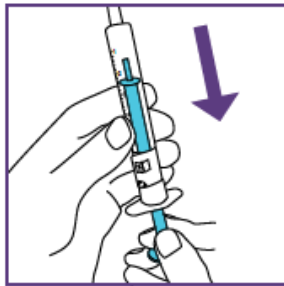
15 ml annus: 2 x 7,5 ml sinise süstlaga

20 ml annus: 2 x 10 ml sinise süstlaga

- b. **Kui annustamise teave puudub:**

küsige seda apteekrilt või arstilt.

- c. Hoidke sinist süstalt käes püsti, ava üleval pool.



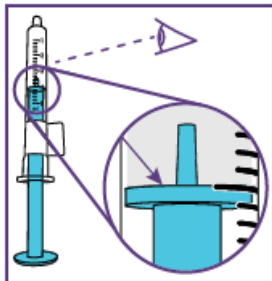
- d. Tõmmake kolvivart **aeglaselt** allapoole, kuni selle ülemine serv jõuab manustatava annuse märgini.

→ Kolvivarda liigutamisel kuulete iga võimaliku annuse juures klõpsatust.



**Hoiatusteave**

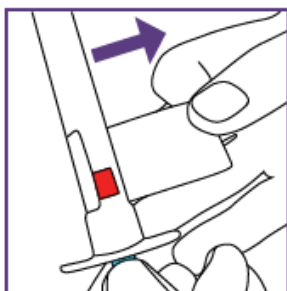
Kolvi ülemine serv **peab olema täpselt samal joonel** manustatava annuse märgiga.



Kõrvalolev pilt on illustratiivne, teile määratud kogus võib olla erinev.

**Ettevaatust:** ärge tõmmake kolbi manustatava koguse märgist kaugemale.

**Ettevaatust:** kolvi tõmbamise ajal **ärge** vajutage sildile.

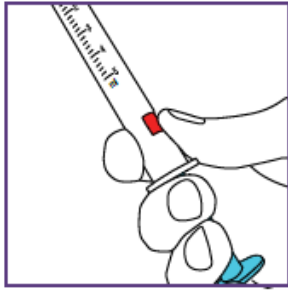


- e. **Tõmmake** siniselt süstlalt **silt ära**.

→ Nüüd näete **punast** nuppu, millega saate fikseerida annuse.

- f. Kontrollige kolvi asetust, veenduge et kolvi ülemine serv oleks täpselt ühel joonel manustatava koguse märgiga.

- g. **Kui kolvi ülemine serv ei ole manustatava koguse märgi juures**, siis muutke seda vastavalt.

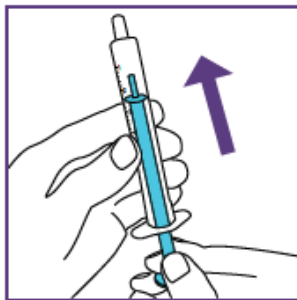


- h. Kui kolvi ülemine serv on samal joonel manustatava annuse märgiga, siis vajutage annuse fikseerimiseks **punast** nuppu.  
 → Nüüd on annus määratud.  
 → Punasele nupule vajutades kuulete veel ühte klõpsu.  
 Hiljem klõpse enam ei kuule.



#### Hoiatusteave

Kui märkate, et fikseerisite vale annuse (vajutasite punast nuppu vale annuse märgi juures), kasutage sinist varusüstalt. Korrake uue sinise süstlaga toiminguid a.–h.



- i. Suruge kolb lõpuni süstlasse.  
 → Nüüd on sinine süstal kasutusvalmis.

### 3. Suukaudse suspensiooni manustamine

Igakordsel manustamisel toimige, nagu on kirjeldatud allpool.

#### Samm 3.1 Suukaudse suspensiooni segamine

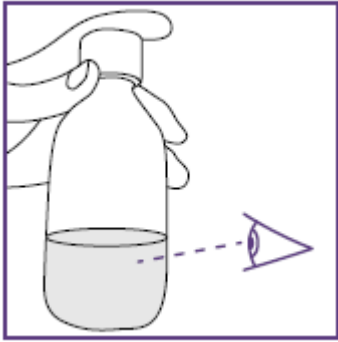


#### Hoiatusteave

Kui suspensiooni on hoitud külmkapis, laske sellel soojeneda toatemperatuurini.

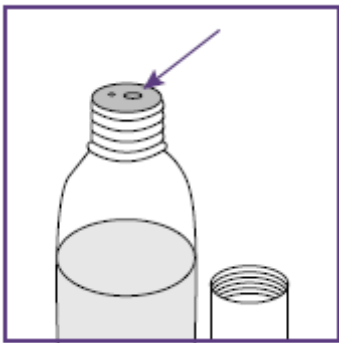


- a. Enne iga annuse manustamist loksutage pudelit **õrnalt vähemalt 10 sekundit**.  
 → Sellega tagate, et suspensioon on hästi segunenud.



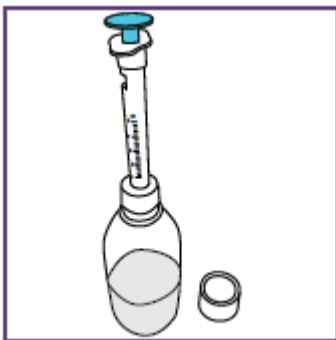
- b. Kontrollige, et suspensioon oleks täielikult segunenud, st:
- selles ei ole tükke,
  - selles ei ole setet.
- c. **Kui suspensioonis on tükke või setet** korrake toiminguid a. ja b.

- d. Loksutamisel võib tekkida vaht.  
Laske pudelil seista kuni vaht kaob.



- e. Keerake pudeli kork maha, adapter peab jääma pudelile.  
**Märkus:**  
Adapteril olevat suuremat ava kasutatakse sinise süstla ühendamiseks.  
Pudeliadapteri pinnal ei tohi olla vedelikku.  
f. **Kui adapteril on vedelikku**, eemaldage see puhta salvrätiga.

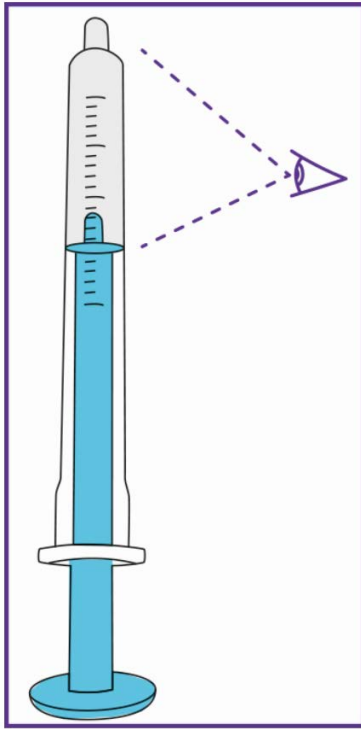
### Samm 3.2 Vajaliku ravimi koguse süstlasse tõmbamine



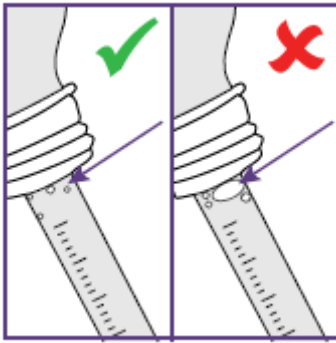
- a. Hoidke pudelit püstiasendis. Torgake sinise süstla ots **täielikult** adapteri suuremasse avasse.



- b. Pöörake pudel tagurpidi.  
c. Tõmmake sinist kolvivart **aeglaselt** allapoole, kuni see peatub (st on jõudnud vajaliku annuse märgini).



d. Kontrollige hoolikalt, et sinises süstlas ei oleks õhku. Väikeste õhumullide esinemine on lubatud.

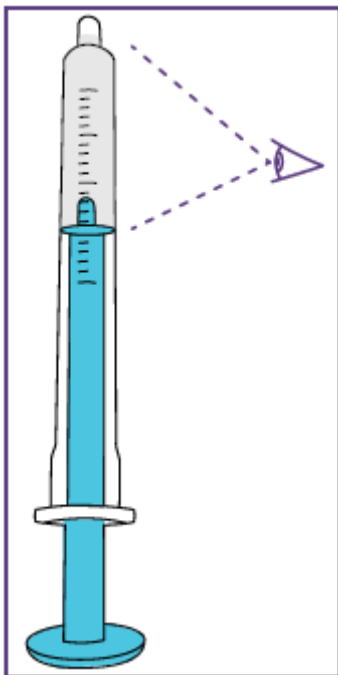


e. Kui süstlas on suuremaid õhumulle:

- Suruge suspensioon pudelisse tagasi (lükates kolvivart lõpuni sinisesse süstlasse).
- Korrake toiminguid b.–e.

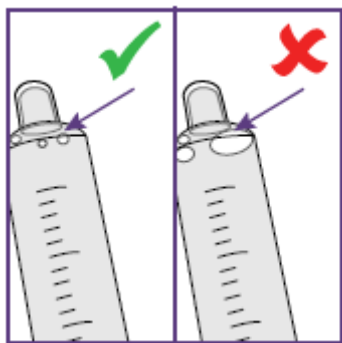
f. Pöörake pudel jälle õiget pidi.

g. Eemaldage sinine süstal **ettevaatlikult** adapterist.



h. Hoidke sinist süstalt püstiasendis ja veenduge, et:

- sinise süstla ots on täidetud,
- sinine süstal on täidetud õige annusega,
- süstlas ei ole suuri õhumulle.



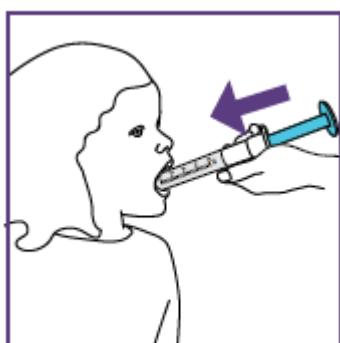
**i. Kui süstlas on õhku või suuremaid õhumulle:**

- Torgake sinise süstla ots jälle täielikult pudeliadapteri suuremasse avasse.
- Suruge suspensioon pudelisse tagasi (lükates kolvivart lõpuni sinisesse süstlasse).
- Korrake toiminguid b.–h. seni, kuni süstlasse tõmmatud suspensioonis ei ole suuri õhumulle.

**j. Sulgege pudel keeratava korgiga.**

Manustage suspensioon kohe pärast sinise süstla täitmist (samm 3.3).

**Samm 3.3 Määratud annuse manustamine**



- Pange sinine süstal patsiendi suhu.
- Võimaldamaks loomulikku neelamist, suunake süstla ots põse siseküljele.
- Suruge kolvivart **aeglaselt** alla, kuni kolb peatub (sinine süstal on täiesti tühi).
- Veenduge, et patsient neelab kogu annuse alla.

	<b>Hoiatusteave</b>
--	---------------------

**Patsient peab neelama alla ravimi kogu annuse.**  
Kui annust ei neelatud täielikult alla (korduvalt) või kui patsient oksendab, pidage edasise tegevuse osas nõu oma arstiga.



- Julgustage patsienti jooma ühe tavapärase vedelikukoguse.
  - Nt 6-kuuse lapse puhul võib selleks koguseks olla 20 ml.
  - Rinnaga toidetava imiku puhul võib selleks olla rinnapiim.
  - Nooruki puhul võib see kogus olla kuni 240 ml.

**4. Puhastamine ja hoiustamine**

**Sinist süstalt tuleb puhastada pärast iga kasutuskorda.**

Vahendi puhastamiseks toimige järgmiselt. Nõuetekohaseks puhastamiseks tuleb teha **kolm** puhastustsükli.

Enne toiminguga **4.1** alustamist vajate järgmisi vahendeid:

- kahte anumad (nt tassi või kaussi)
  - üks neist täitke joogiveega
  - teine anum jääb tühjaks

## Samm 4.1 Puhastamine




- Pange sinise süstla ots veega anumasse.
- Tõmmake süstlasse vett, kuni kolvivarv peatub.



- Tühjendage sinise süstla sisu valmis pandud tühja anumasse.

- Korrake toiminguid a.–c. **veel kaks korda**.
- Pärast puhastamist lükake kolvivarv lõpuni sisse.
- Kuivatage süstla pealispind puhta lapiga.


	<b>Hoiatusteave</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Ärge peske sinist süstalt nõudepesumasinas.</li><li>Sinist süstalt ei tohi asetada keevasse vette.</li></ul>	

## Samm 4.2 Hoiustamine

Hoidke sinist süstalt kuni järgmise kasutamiskorrani puhtas ja kuivas kohas, nt Xarelto karbis.  
Hoida päikesevalguse eest kaitstult.

	<b>Hoiatusteave</b>
Sinist süstalt <b>võib kasutada kuni 14 päeva</b> .	

Suspensiooni hoida temperatuuril kuni 30 °C.

	<b>Hoiatusteave</b>
Suspensioonil <b>ei tohi</b> lasta külmuda. Valmistatud suspensioon on stabiilne toatemperatuuril kuni 14 päeva (valmistamise kuupäev pluss 14 päeva). <b>Hoidke Xarelto't laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.</b> Valmistatud suspensiooni tuleb hoida püstiasendis.	

## **5. Hävitamine**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



**IV LISA**  
**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE**  
**MUUTMISE ALUSED**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet rivaroksabaani perioodilise ohutusaruande kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Arvestades kirjanduslikest allikatest ja spontaansetest kõrvaltoimete teadetest saadavaid andmeid antikoagulandiga seotud nefropaatia kohta, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee seost rivaroksabaani ja antikoagulandiga seotud nefropaatia vahel vähemalt põhjendatult võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et rivaroksabaani sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt täiendada.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloo tingimuste muutmise alused**

Rivaroksabaani kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et rivaroksabaani sisaldavate ravimpreparaatide kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo tingimusi.