

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Runaplast 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rivaroksabaani.

INN. Rivaroxabanum

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 46,050 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,081 mg päikeseloojangu kollast FCF alumiiniumlakki (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Virsikuvärvi ümmargune kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus "10", läbimõõduga 6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine täiskasvanutel (vt lõik 4.4 hemodünaamiliselt ebastabiilsete KATE patsientide kohta).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

VTE ennetamine plaanilise puusa- või põlveproteesi operatsiooniga patsientidel

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 individuaalsest venoosse trombemboolia tekkeriskist 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 annus jääb võtmata, peab patsient võtma Runaplast'i kohe ja jätkama järgmisel päeval tableti võtmist üks kord ööpäevas nagu varem.

SVT ja KATE ravi ning korduva SVT ja KATE ennetamine

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

Patsientidel, kellel SVT või KATE on tekkinud oluliste mööduvate riskifaktorite (st hiljutine suur operatsioon või trauma) toime, tuleb kaaluda lühikese kestusega ravi (vähemalt 3 kuud). Pikajalisemat ravi tuleb kaaluda patsientidel, kellel SVT või KATE teke ei ole seotud olulise mööduva riskifaktoriga, on tekkinud kindlaks tegemata põhjusel või esineb korduv SVT või KATE.

Kui on näidustatud pikemaajaline korduva SVT ja KATE ennetamine (pärast vähemalt kuuekuulist SVT või KATE ravi) on soovitatav annus 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel korduva SVT või KATE risk on suur, nagu tüsistunud kaasuvate haigustega patsiendid, või kellel on tekkinud korduv SVT või KATE pikaajalise ennetamise ravi ajal rivaroksabaani annusega 10 mg ööpäevas, tuleb kaaluda rivaroksabaani annust 20 mg ööpäevas.

Ravi kestus ja annus tuleb individualiseerida pärast hoolikat ravi kasulikkuse hindamist võrreldes veritsuse riskiga (vt lõik 4.4).

	Ajavahemik	Annustamisskeem	Ööpäevane koguanus
Korduva SVT ja KATE ravi ning ennetamine	1...21. päev	15 mg kaks korda ööpäevas	30 mg
	Alates 22. päevast	20 mg üks kord ööpäevas	20 mg
Korduva SVT ja KATE ennetamine	Pärast vähemalt kuuekuulist SVT ja KATE ravi	10 mg üks kord ööpäevas	10 mg
		või 20 mg üks kord ööpäevas	või 20 mg

Kui annus jääb 15 mg kaks korda päevas ravifaasis (1...21. päev) võtmata, peab patsient võtma rivaroksabaani kohe, et tagada 30 mg rivaroksabaani ööpäevane annus. Sel juhul võib korraga võtta kaks 15 mg tabletti. Patsient peab jätkama tavalist 15 mg kaks korda ööpäevas võtmist järgmisel päeval.

Kui annus jääb võtmata üks kord ööpäevas manustamisskeemi korral, peab patsient võtma rivaroksabaani kohe ja jätkama järgmisel päeval soovitatud üks kord ööpäevas annustamisega. Annust ei tohi kahekordistada samal päeval vahele jäänud annuse võtmiseks.

Üleminek K-vitamiini antagonistidelt (VKA) Runaplast'ile

SVT, KATE ja nende kordumiste ennetamise raviks saavatel patsientidel tuleb VKA ravi lõpetada ja rivaroksabaani ravi tuleb alustada siis, kui INR (*international normalized ratio*) on $\leq 2,5$.

Patsientidel, kes lähevad VKA-delt üle Runaplast'ile, suurenevad INR-väärtused ebatõeselt pärast võtmist. INR ei sobi Runaplast'i hüübimisvastase toime mõõtmiseks ning seetõttu ei tohiks seda kasutada (vt lõik 4.5).

Üleminek Runaplast'ilt vitamiin K antagonistidele (VKA)

Üleminekul Runaplast'ilt VKA-le võib esineda ebapiisav hüübimisvastane toime. Üleminekul mis tahes alternatiivsele antikoagulandile tuleb tagada pidev piisav hüübimisvastane toime. Tuleb märkida, et Runaplast võib soodustada INR-väärtuse suurenemist.

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

Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Runaplast'ile

Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulanti, peavad Runaplast'iga alustama 0...2 tundi enne parenteraalse ravimi (nt madalmolekulaarse hepariini) järgmist plaanilist manustamist või pidevalt

manustatava parenteraalse ravimi (nt intravenoosne fraktsioneerimata hepariin) kasutamise lõpetamise ajal.

Üleminek Runaplast'ilt parenteraalsetele antikoagulantidele

Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, mil tulnuks võtta Runaplast'i järgmine annus.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Piiratud kliinilised andmed raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) patsientidel näitavad rivaroksabaani oluliselt suurenenud plasmakontsentratsiooni, seetõttu tuleb nendel patsientidel Runaplast'i kasutada ettevaatusega. Ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

- Plaanilise puusa- või põlveproteesi operatsiooniga täiskasvanud patsientidel, kellel ennetatakse VTE-d, ei ole kerge neerupuudulikkuse (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) või mõõduka neerupuudulikkuse (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) korral annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).
- Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ei ole SVT, KATE ravi või korduva SVT ja KATE ennetamise korral vajalik annuse kohandamine (vt lõik 5.2). Mõõdukas (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) neerupuudulikkus: esimesel kolmel nädalal tuleb patsiente ravida annusega 15 mg kaks korda ööpäevas. Seejärel, kui soovitatav annus on 20 mg üks kord ööpäevas ja kui patsiendi veritsuse risk on suurem kui korduva SVT või KATE risk, tuleb kaaluda soovitatava 20 mg ööpäevase annuse vähendamist annuseni 15 mg ööpäevas. 15 mg kasutamise soovitus põhineb farmakokineetilisel mudelil, sellise kliinilise seisundi puhul ei ole seda uuritud (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).
Kui soovitatud annus on 10 mg üks kord ööpäevas, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Kehakaal

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Runaplast'i võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõigud 4.5 ja 5.2)

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

Purustatud rivaroksabaani tableti võib manustada ka maosondi kaudu, kui on eelnevalt kontrollitud sondi paigutust maos. Purustatud tablett tuleb manustada maosondi kaudu koos väheses veega, seejärel tuleb sondi loputada veega (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge verejooks.

Kahjustused või seisundid, mille puhul peetakse suure verejooksu riski märkimisväärseks. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge verejooksuriskiga pahaloomulise kasvaja esinemine; hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju-, lülisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või võimalikud söögitoru vaariks; arteriovenoossed väärarengud; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalse või intratserebraalse 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 antikoagulant-ravi vahetamise eritingimustes (vt lõik 4.2) või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annuses, mis on vajalik tagamaks tsentraalse veeni- või arterikateetri avatus (vt lõik 4.5).

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

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kogu raviperioodi vältel on soovitatav kliiniline jälgimine antikoagulatsioonravi tavade kohaselt.

Veritsemisoht

Nagu ka teiste antikoagulantidega tuleb rivaroksabaani võtvaid patsiente hoolikalt jälgida veritsuse nähtude suhtes. Seda soovitatakse kasutada ettevaatusega suure verejooksu riskiga seisundite puhul. Rivaroksabaani manustamine tuleb lõpetada, kui tekib tugev veritsus.

Kliinilistes uuringutes täheldati pikaajalise rivaroksabaani ravi korral sagedamini limaskestast verejooksu (nt verejooks ninast, igemetest, seedetraktis, sugu-kuseteedes, sh ebatavaline vaginaalne verejooks või tugevam menstruaalverejooks) ja aneemiat võrreldes VKA raviga. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib olla kasu hemoglobiini/hematokriti sisalduse määramisest tuvastada varjatud verejooksu tuvastamiseks ja ilmse verejooksu kliinilise olulisuse määramisel, kui see on asjakohane.

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

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

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel võib rivaroksabaani plasmakontsentratsioon märkimisväärselt suureneda (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni.

Patsientidel, kellel on kreatiini kliirens 15...29 ml/min, tuleb Runaplast'i kasutada ettevaatusega. Patsientidel kreatiini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiini kliirens 30...49 ml/min) patsientidel, kes võtavad samaaegselt teisi ravimeid, mis suurendavad plasma rivaroksabaanisisaldust, tuleb Runaplast'i kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Koostoime teiste ravimitega

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

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

Muud veritsemisohtu suurendavad tegurid

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

- kaasasündinud või omandatud veritsushaiguste korral;
- ravimata 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

Klapiproteesidega patsiendid

Rivaroksabaani ei tohi kasutada tromboosi profülaktikaks patsientidel, kellele on hiljuti tehtud kateetrikuudne aordiklapi asendamine (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). Rivaroksabaani ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et rivaroksabaan tagab sellistel patsientidel piisava antikoagulatsiooni. Nendel patsientidel ei ole ravi rivaroksabaaniga soovitatav.

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (DOAC), sealhulgas rivaroksabaan, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja kellel diagnoositakse antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kelle kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardioliipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud korduva tromboosi juhtude suurema esinemissagedusega võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

Reieluukaelamurru operatsioon

Rivaroksabaani kasutamise efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellele opereeritakse reieluukaelamurdu, ei ole sekkuvates kliinilistes uuringutes uuritud. Seepärast ei ole rivaroksabaani soovitatav neil patsientidel kasutada.

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

Rivaroksabaani ei soovitata kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariini asemel hemodünaamiliselt ebastabiilse kopsuembooliaga patsientidel või kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat, kuna rivaroksabaani ohutust ja tõhusust ei ole selliste kliiniliste seisundite puhul 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 tekkeriski 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 jalgade tundetus või nõrkus, 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. Vähendamaks rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni 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. (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 Runaplast 10 mg võtmise 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.

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

Eakad

Vanuse tõustes võib verejooksu risk 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 rivaroksabaan-ravi lõpetada.

Teave abiainetega kohta

Runaplast sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Runaplast sisaldab päikeseloojangukollast FCF alumiiniumlakki (E110). See aine võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Runaplast sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe õhukese polümeerkattega tableti kohta, see tähendab on 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 Runaplast'i kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt süsteemset ravi asool-tüüpi seentevastaste ainetega nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool või HIV proteaasi inhibiitoritega. Need toimeained on nii CYP3A4 kui ka P-gp tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

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

SSRI-d/SNRI-d

Nagu ka teiste antikoagulantidega võib rivaroksabaani samaaegsel kasutamisel koos SSRI-de või SNRI-dega suurenda veritsuse risk, sest on teatatud nende mõjust trombotsüütidele. Samaaegsel kasutamisel täheldati rivaroksabaani kliinilise programmi kõikides ravirühmades rohkem suuri ja väiksemaid kliiniliselt olulisi 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 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-faktor 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 sellel ajal mõjutab rivaroksabaan seda testi 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 fenütoin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna (*Hypericum perforatum*)) võib samuti põhjustada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seetõttu tuleb tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist vältida, v.a juhul, kui patsienti jälgitakse tähelepanelikult tromboosinähtude ja –sümptomite suhtes.

Teised samaaegsed ravid

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

Laboratoorsed näitajad

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rivaroksabaan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimetena on esinenud 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 kolmeteistkümnes III faasi uuringus, milles osales 53 103 patsienti, kes said rivaroksabaani (vt tabel 1).

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

Näidustus	Patsientide arv*	Ööpäevane koguannus	Maksimaalne ravi kestus
Venoosse trombemboolia (VTE) ennetamine täiskasvanud patsientidel, kellele tehti plaaniline puusa- või põlveproteesi paigaldamise operatsioon	6097	10 mg	39 päeva
Venoosse trombemboolia ennetamine mitte kirurgilistel patsientidel	3997	10 mg	39 päeva
Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning nende kordumise ennetamine	6790	1...21. päev: 30 mg 22. päev ja edaspidi: 20 mg Pärast vähemalt 6 kuud: 10 või 20 mg	21 kuud
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel	7750	20 mg	41 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine patsientidel ägeda koronaarsündroomi järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-i/PAD-iga patsientidel	18 244	5 mg koosmanustatuna ASA-ga või ainult 10 mg	47 kuud

*Patsiendid said vähemalt ühe annuse rivaroksabaani

Kõrvaltoimetest kõige sagedamini teatati rivaroksabaani saavatel patsientidel veritsemisest (tabel 2, vt lõik 4.4 ja „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Kõige sagedamini teatatud veritsused olid ninaverejooks (4,5%) ja seedetrakti hemorraagia (3,8%).

Tabel 2: Veritsuse* ja aneemia esinemissagedused rivaroksabaani saanud patsientidel kõigis lõpetatud III faasi uuringutes

Näidustus	Mis tahes verejooks	Aneemia
VTE ennetamine täiskasvanutel, kellele tehakse plaaniline puusa- või põlveliigese proteesimine	6,8% patsientidest	5,9% patsientidest

VTE ennetamine haigetel	12,6% patsientidest	2,1% patsientidest
SVT, KATE ravi ja nende kordumise ennetamine	23% patsientidest	1,6% patsientidest
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga patsientidel	28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine patsientidel pärast ÄKS-i	22 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	1,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-i/PAD-iga patsientidel	6,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta	0,15 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.

Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabelina

Allolevas tabelis 2 on kokkuvõte Runaplast'i kasutamisel esinenud kõrvaltoimete esinemissagedusest 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 III faasi uuringutes või turuletulekujärgse kasutamise käigus*

Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsüteemia (k.a trombotsüütide arvu suurenemine) ^A , trombotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired				
	Allergiline reaktsioon, allergiline dermatiit, angioödeem ja allergiline ödeem		Anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired				
Pearinglus, peavalu, sünkoop	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia			
Silma kahjustused				
Silma hemorraagia (k.a konjunktiivihemorraagia)				
Südame häired				
	Tahhükardia			
Vaskulaarsed häired				

Hüpotensioon, hematoom				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Ninaverejooks, veriköha				
Seedetrakti häired				
Igemete veritsus, seedetrakti hemorraagia (k.a rektaalne hemorraagia), seedetrakti- ja kõhuvalud, düspepsia, iiveldus, kõhukinnisus ^A , kõhulahtisus, oksendamine ^A	Suukuivus			
Maksa ja sapiteede häired				
Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsiooni kahjustus, bilirubiini sisalduse suurenemine, vere leelisfosfataasi aktiivsuse suurenemine ^A , GGT aktiivsuse suurenemine ^A	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine (koos samaaegse ALAT-i suurenemisega või ilma selleta), kolestaas, hepatiit (sh hepatotsellulaarne kahjustus)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Sügelus (k.a aegajalt generaliseerunud sügelus), lööve, ekhümoos, kutaanne ja subkutaanne hemorraagia	Urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom/ toksiline epidermaalne nekrolüüs, DRESS-sündroom	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
Jäsemevalu ^A	Hemartroos	Lihashemorraagia		Verejooksuga kaasuv suletusrõhusündroom
Neerude ja kuseteede häired				
Urogenitaaltrakti hemorraagia (k.a hematuria ja menorraagia ^B), neerukahjustus (k.a kreatiniini sisalduse suurenemine veres, uurea sisalduse suurenemine veres)				Neerupuudulikkus/ verejooksuga kaasuv äge neerupuudulikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Palavik ^A , perifeerne turse, üldine jõu ja energia vähenemine (k.a väsimus ja asteenia)	Halb enesetunne (k.a üldine haiglane olek)	Lokaliseerunud ödeem ^A		
Uuringud				
	LDH taseme suurenemine ^A , lipaasi taseme suurenemine ^A , amülaasi taseme suurenemine ^A			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
Protseduurijärgne hemorraagia (k.a postoperatiivne aneemia ja haava hemorraagia), kontusioon, haavast väljuv sekreet		Vaskulaarne pseudoaneurüsm ^C		

* Rakendati eelmääratud valikulist kõrvaltoimete kohta andmete kogumise meetodit. Kuna kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud ja ühtegi uut kõrvaltoimet ei tuvastatud, ei võetud uuringu COMPASS andmeid selles tabelis esinemissageduste arvutamisel arvesse.

A: täheldatud venoosse trombemboolia (VTE) profülaktikas täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks.

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

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

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 määrast või ulatusest (vt lõik 4.9 „Verejooksu kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalisel ravil rivaroksabaaniga sagedamini limaskestast verejooksu (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kusetee verejooksu, sh ebatavalist vaginaalset verejooksu või tugevamat menstruaalverejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA-raviga. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib varjatud verejooksu kindlakstegemisel ja ilmse verejooksu kliinilise olulisuse määramisel olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsest määramisest, kui see on asjakohane. Veritsemisoht võib olla suurem teatavates patsiendirühmades, nt ravimata raske arteriaalse hüpertensiooniga ja/või samaaegselt hemostaasi mõjutavat ravi saavatel patsientidel (vt "Veritsemisoht", lõik 4.4). 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. Rivaroksabaani kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüperperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus. Seetõttu tuleb kõikide antikoagulantide 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 www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Harvadel juhtudel on teatatud kuni 600 mg üleannustamisest ilma veritsustüsistuste või muude kõrvaltoimete tekkimiseta. Piiratud imendumise tõttu eeldatakse raviannusest suuremate rivaroksabaani annuste juures (50 mg ja enam) nn toime lage ilma plasma keskmise ekspositsiooni edasise suurenemiseta.

Rivaroksabaani farmakodünaamilisele toimele antagonistliku toimega spetsiaalne antidoot puudub. Rivaroksabaani üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda aktiivsöe kasutamist.

Verejooksu kontrollimine

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

Kui ülalnimetatud meetmed ei aita verejooksu kontrolli alla saada, tuleb kaaluda spetsiifilise prokoagulantse aine, nt protrombiinikompleksi kontsentradi (*prothrombin complex concentrate*, PCC), aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentradi (*activated prothrombin complex concentrate*, APCC) või rekombinantse faktor VIIa (r-FVIIa) manustamist. Nende toodete 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 koagulatsioonilase 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 väga selektiivne Xa faktori otsene inhibiitor suukaudse biosaadavusega. Xa faktori inhibeerimine katkestab verehüübimiskaskaadi sisemised ja välimised teed, inhibeerides nii trombiini moodustumist kui ka trombiide tekkimist. Rivaroksabaan ei inhibeerii trombiini (aktiveeritud faktor II) ega avalda tõestatud toimet trombotsüütidele.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (PT) sõltuvalt annusest ja on tihedalt seotud kontsentratsiooni tasemetega plasmas (r-väärtus on 0,98), kui analüüsimisel kasutatakse Neoplastini. Muud reaktiivid annaksid teised tulemused. PT lugem tuleb võtta sekundites, sest INR (rahvusvaheline standardsuhe) on kaliibritud 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 (s.t maksimaalse toime ajal) vahemikus 13...25 sekundit (operatsioonieelsed algväärtused 12 kuni 15 sekundit).

Kliinilise farmakoloogia uuringus rivaroksabaani antikoagulantse toime elimineerimise kohta hinnati tervetel täiskasvanutel (n=22) kahte tüüpi protrombiinikompleksi kontsentradi (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 (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) ja Heptest pikenevad samuti annusest sõltuvalt. Siiski ei soovitata neid kasutada rivaroksabaani farmakodünaamilise toime hindamiseks. Rivaroksabaan-ravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt vere hüübimistähtajaid, kuid kliinilise näidustuse korral saab rivaroksabaani sisaldust määrata kaliibritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsidega (vt lõik 5.2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

VTE ennetamine täiskasvanutel, kellele tehakse plaaniline puusa- või põlveliigese proteesimine
Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani tõhususe demonstreerimiseks venoosse tromboosia (VTE) juhtude, st proksimaalse ja distaalse süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuarteri tromboosia (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 päevas Enoksapariin 40 mg üks kord päevas p 35 ± 4 päeva	Rivaroksabaan 10 mg üks kord päevas Enoksapariin 40 mg üks kord päevas p 35 ± 4 päeva	Rivaroksabaan 10 mg üks kord päevas Enoksapariin 40 mg üks kord päevas p 12 ± 2 päeva
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

Sümptomaatilise 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 analüüsi 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 löikuse läbinud patsienti müügiloo saamise järgses mitte-sekkuvast 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 keskmise randomiseeritud uuringute tulemustest.

SVT, KATE ravi ning SVT ja KATE kordumise ennetamine

Rivaroksabaani kliiniline programm töötati välja, et näidata rivaroksabaani efektiivsust ägeda SVT ja KATE algses ja jätkuravis ning nende kordumise ennetamisel.

Neljas randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilises uuringus (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ja Einstein Choice) uuriti enam kui 12 800 patsienti ja lisaks analüüsiti Einstein DVT ja Einstein PE uuringute eelnevalt kindlaks määratud koondandmeid. Üldine ravi kestus kõigis uuringutes kombineeritult oli kuni 21 kuud.

Uuringus Einstein SVT uuriti 3449 ägeda SVT-ga patsienti SVT ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamise suhtes (sümptomaatilise KATE-ga patsiente ei kaasatud). Ravi kestus oli sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust 3, 6 või 12 kuud.

Ägeda SVT raviks manustati esimesel kolmel nädalal 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas. Seejärel 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas.

Uuringus Einstein PE uuriti 4832 ägeda KATE-ga patsienti KATE ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamise suhtes. Ravi kestus oli sõltuvalt uurija kliinilisest hinnangust 3, 6 või 12 kuud. Ägeda KATE raviks manustati esimesel kolmel nädalal 15 mg rivaroksabaani kaks korda ööpäevas. Seejärel 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas.

Nii Einstein SVT kui ka Einstein PE uuringus koosnes võrdlusravi enoksapariinist, mida manustati vähemalt viis päeva koos K-vitamiini antagonistiga, kuni PT/INR oli terapeutilises vahemikus ($\geq 2,0$). Ravi jätkati K-vitamiini antagonistiga kohandatud annusega, et PT/INR väärtused oleksid terapeutilises vahemikus 2,0...3,0.

Uuringus Einstein Extension uuriti 1197 SVT või KATE-ga patsienti korduva SVT ja KATE ennetamise suhtes. 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 rivaroksabaani üks kord ööpäevas võrreldi platseeboga.

Uuringutes Einstein SVT, PE ja Extension kasutati samu eelnevalt määratletud esmaseid ja teiseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Esmane tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või surmaga lõppenud või surmaga mittelõppenud KATE komposiidina. Teisene tulemusnäitaja oli korduva SVT, surmaga mittelõppeva KATE ja mis tahes põhjusel suremuse komposiit.

Uuringus Einstein Choice uuriti 3396 kinnitatud sümptomaatilise SVT ja/või KATE-ga patsienti, kes olid läbinud 6...12-kuulise antikoagulantravi, surmaga lõppenud KATE või surmaga mittelõppenud sümptomaatilise korduva SVT või KATE suhtes. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellele oli näidustatud jätkuv antikoagulantravi terapeutilises annuses. Ravi kestus oli sõltuvalt individuaalsest

randomiseerimise kuupäevast kuni 12 kuud (mediaan 351 päeva). 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas ja 10 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas võrreldi 100 mg atsetüülsalitsüülhappega üks kord ööpäevas.

Esmane tulemusnäitaja oli sümptomaatiline korduv VTE, mida määratleti korduva SVT või surmaga lõppenud või surmaga mittelõppenud KATE komposiidina.

Uuringus Einstein SVT (vt tabel 5) ei olnud rivaroksabaan esmase tulemusnäitaja poolest halvem kui enoksapariin/VKA ($p < 0,0001$ (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 väärtustega HR 0,67 ((95% CI 0,47...0,95), nominaalne p-väärtus $p = 0,027$) rivaroksabaani kasuks. INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 60,3% keskmisest ravil oldud 189 päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 55,4%, 60,1% ja 62,8% ajast. Enoksapariin/VKA rühmas ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikuks 2,0...3,0 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtude esinemist ($p = 0,932$ koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,69 (95% CI 0,35...1,35).

Esmase ohutuse tulemusnäitaja (suured või kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud) ja teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedused olid mõlemas ravirühmas sarnased.

Tabel 5: III faasi uuringu Einstein SVT efektiivsuse ja ohutuse tulemused

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

^a Rivaroksabaan 15 mg kaks korda ööpäevas kolme nädala jooksul, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

^b Enoksapariin vähemalt viis päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

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

Uuringus Einstein PE (vt tabel 6) ei olnud rivaroksabaan esmase tulemusnäitaja poolest halvem kui enoksapariin/VKA ($p = 0,0026$ (samaväärsuse test); HR 1,123 (0,749...1,684)). Eelnevalt määratu kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli väärtustega HR 0,849 ((95% CI 0,633...1,139), nominaalne p väärtus $p = 0,275$). INR väärtused olid terapeutilises vahemikus keskmiselt 63% keskmisest ravil oldud 215 päevast ning 3-, 6- ja 12-kuulise ravikuuri puhul vastavalt 57%, 62% ajast. Enoksapariin/VKA rühmas ei olnud selget seost vastavalt ajale terapeutilises INR vahemikuks 2,0...3,0 võrdse suurusega tertiilidesse jaotatud uuringukeskuste tulemustes, kus hinnati korduvate VTE juhtude esinemist ($p = 0,082$ koosmõju test). Kõrgeimas tertiilis vastavalt uuringukeskustele oli rivaroksabaani HR võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI 0,277...1,484).

Esmase ohutuse tulemusnäitaja (suured või kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud) esinemissagedused olid mõnevõrra väiksemad rivaroksabaani rühmas (10,3% (249/2412)) kui enoksapariin/VKA ravirühmas (11,4% (274/2405)). Teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemine oli väiksem rivaroksabaani rühmas (1,1% (26/2412)) kui enoksapariin/VKA rühmas (2,2% (52/2405)), HR väärtusega 0,493 (95% CI 0,308...0,789).

Tabel 6: III faasi uuringu Einstein PE efektiivsuse ja ohutuse tulemused

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

^a Rivaroksabaan 15 mg kaks korda ööpäevas kolme nädala jooksul, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

^b Enoksapariin vähemalt viis päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

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

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

Tabel 7: III faasi uuringute Einstein SVT ja Einstein PE koondanalüüsi efektiivsuse ja ohutuse tulemused

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

^a Rivaroksabaan 15 mg kaks korda ööpäevas kolme nädala jooksul, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

^b Enoksapariin vähemalt viis päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

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

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

Uuringus Einstein Extension (vt tabel 8) oli rivaroksabaan parem platseebost esmase ja teisese efektiivsuse tulemusnäitaja osas. Esmase ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) esinemissagedus ei olnud võrreldes platseeboga arvuliselt oluliselt suurem patsientidel, keda raviti 20 mg rivaroksabaaniga üks kord ööpäevas. Teisese ohutuse tulemusnäitaja (suured või kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud) esinemissagedus oli võrreldes platseeboga suurem patsientidel, keda raviti 20 mg rivaroksabaaniga üks kord ööpäevas.

Tabel 8: III faasi uuringu Einstein Extension efektiivsuse ja ohutuse tulemused

Uuringu populatsioon	1197 patsiendi jätkuravi ja korduva venoosse trombemboolia ennetamine	
Ravi annus ja kestus	Rivaroksabaan ^a 6 või 12 kuud N = 602	Platseebo 6 või 12 kuud N = 594
Sümptomaatiline korduv VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Sümptomaatiline korduv KATE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Sümptomaatiline korduv SVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fataalne KATE / surm, mille korral KATE-t ei saa välistada	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Suured verejooksud	4 (0,7%)	0
Kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud	32 (5,4%)	7 (1,2%)

^a Rivaroksabaan 15 mg kaks korda ööpäevas kolme nädala jooksul, seejärel 20 mg üks kord ööpäevas

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

Uuringus Einstein Choice (tabel 9) olid nii rivaroksabaan 20 mg kui ka 10 mg esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas paremad kui 100 mg atsetüülsalitsüülhape (ASH). Peamise ohutuse tulemusnäitaja (suured verejooksud) osas olid 20 mg ja 10 mg üks kord ööpäevas rivaroksabaaniga ravitud patsientide näitajad sarnased võrreldes 100 mg atsetüülsalitsüühappega ravitutega.

Tabel 9: III faasi uuringu Einstein Choice efektiivsuse ja ohutuse tulemused

Uuringu populatsioon	3396 patsiendi jätkuv korduva venoosse trombemboolia ennetamine		
Ravi annus	Rivaroksabaan 20 mg üks kord ööpäevas N = 1107	Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas N = 1127	ASH 100 mg üks kord ööpäevas N = 1131
Ravi kestuse mediaan (kvartiilide vahemik)	349 (189...362) päeva	353 (190...362) päeva	350 (186...362) päeva
Sümptomaatiline korduv VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	40 (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 puhul KATE-t ei saa välistada	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Sümptomaatiline korduv VTE, MI, insult või mitte-KNS süsteemne embolism	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Suured verejooksud	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Kliiniliselt olulised väiksemad verejooksud	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Sümptomaatiline korduv VTE või suur verejooks (kogu kliiniline kasu)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

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

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

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

⁺⁺ Rivaroksabaan 10 mg üks kord ööpäevas vs ASH 100 mg üks kord ööpäevas; HR 0,32 (0,18...0,55), p < 0,0001 (nominaalne)

Lisaks III faasi uuringute programmile EINSTEIN viidi läbi prospektiivne mittesekkuv avatud kohortuuring (XALIA), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist, sh korduv VTE, suured verejooksud ja surm. Uuringusse kaasati 5142 ägeda SVT-ga patsienti, kellel uuriti kliinilises tavapraktikas rivaroksabaani pikaajalise kasutamise ohutust võrreldes standardse antikoagulantraviga. Suurte verejooksude, korduva VTE ja mis tahes põhjusel suremuse esinemissagedused olid rivaroksabaaniga vastavalt 0,7%, 1,4% ja 0,5%. Uuringueelselt esinesid patsientidel ravirühmadevahelised erinevused vanuse, vähi esinemise ja neerukahjustuse osas. Uuringueelsete erinevuste kohandamiseks kasutati eelnevalt määratletud tõenäosusel põhinevat stratifitseeritud analüüsi, kuid sellest hoolimata võisid segavad faktorid uuringu tulemusi mõjutada. Kohandatud HR-id rivaroksabaanile ja standardravile olid suurte verejooksude, korduva VTE ning mis tahes põhjusel suremuse osas vastavalt 0,77 (95% CI 0,40...1,50), 0,91 (95% CI 0,54...1,54) ja 0,51 (95% CI 0,24...1,07). Need kliinilises tavapraktikas saadud tulemused on kooskõlas ravimi ohutusprofiiliga sellel näidustusel.

Suure riskiga antifosfolipiidsündroomiga patsiendid, kelle kõik kolm näitajat on positiivsed

Uurija sponsoreeritud avatud mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus, milles tulemusnäitajat hinnati pimendatult, võrreldi rivaroksabaani varfariiniga tromboosi anamneesiga patsientidel, kellel diagnoositi antifosfolipiidsündroom ning kellel oli suur trombembooliliste tüsistuste risk (kõik kolm antifosfolipiidsündroomi analüüsi positiivsed: luupusantikoagulant, kardioliipinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad). Uuring lõpetati enneaegselt, kui uuringusse oli kaasatud 120 patsienti, sest rivaroksabaani rühmas esines liiga palju tüsistusi. Keskmine jälgimisperiood oli 569 päeva. 59 patsienti randomiseeriti rivaroksabaani 20 mg rühma (15 mg patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) oli < 50 ml/min) ja 61 patsienti varfariini rühma (INR 2,0–3,0). Rivaroksabaani rühmas esines trombemboolilisi tüsistusi 12%-l patsientidest (4 isheemilist insulti ja 3 müokardiinfarkti). Varfariini rühma randomiseeritud patsientidel tüsistusi ei olnud. Suuri verejookse esines rivaroksabaani rühmas 4 patsiendil (7%) ja varfariini rühmas 2 patsiendil (3%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada rivaroksabaani sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta trombemboolia ravi korral. Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rivaroksabaani sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alamrühmade kohta trombemboolia ärahoidmise korral (teavet 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 tablettide 2,5 mg ja 10 mg 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 enam-vähem lineaarne kuni annuseni umbes 15 mg üks kord ööpäevas. 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. Süsteemne saadavus 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 öunapäreega 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 seejärel elimineeritakse pool sellest neerude kaudu ja ülejäänud pool roojaga. Viimane 1/3 manustatud annusest eritub otse neerude kaudu, kuna toimeaine väljutatakse muutumatul kujul uriiniga, põhiliselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel.

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 Bcrp (rinnavähi resistentne valk) substraat.

Muutumatul kujul rivaroksabaan on inimese plasmas kõige olulisem ühend, tähtsaid või aktiivseid veres ringlevaid metaboliite ei esine. Süsteemse kliirensi 10 l/h alusel võib rivaroksabaani lugeda madala kliirensiga aineks. Pärast 1 mg annuse 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 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 (kaukaaslased, afroameeriklased, hispaanlased, jaapanlased või hiinlased) vahel ei täheldatud.

Maksakahjustus

Tsirroosi põdevatel kerge maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child Pugh klass A) ilmneseid ainult väikesed muutused rivaroksabaani farmakokineetikas (rivaroksabaani AUC keskmiselt 1,2-kordne suurenemine), mis oli peaaegu sarnane tervete kontrollrühmaga. Tsirroosi põdevatel mõõduka maksakahjustusega patsientidel (klassifitseeritud kui Child Pugh klass B) tõusis rivaroksabaani keskmine AUC 2,3 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. Seundumata AUC suurenes 2,6-kordselt. Neil patsientidel vähenes ka rivaroksabaani 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 suurenemine oli rohkem väljendunud. Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel suurenes Xa faktori aktiivsuse üldine inhibeerimine vastavalt 1,5; 1,9 ja 2,0 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt vastavalt 1,3; 2,2 ja 2,4 korda. Patsientide kohta, kelle kreatiini kliirens on < 15 ml/min, andmed puuduvad.

Plasmavalkudega ulatusliku seondumise 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 10 mg üks kord ööpäevas VTE ennetamiseks oli kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (ennustatav intervall 90%) 2...4 tundi pärast annust ja ligikaudu 24 tundi pärast annust (näitab ligikaudset maksimaalset ja minimaalset kontsentratsiooni annustamisintervalli ajal) vastavalt 101 mikrogrammi/l (7...273 mikrogrammi/l) ja 14 mikrogrammi/l (4...51 mikrogrammi/l).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat 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 väärensainemise sagedust ning platsenta muutusi. Rottide sünnieelses ja -

järgses uuringus täheldati järglaste elujõulisuse vähenemist annustel, mis olid emasloomadele toksilised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
naatriumlaurüülsulfaat
hüpromelloos
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat
mikrokristalliline tselluloos
kolloidne veevaba ränidioksiid

Polümeerikate:

hüpromelloos
titaandioksiid (E171)
makrogool 3350
talk
päikeseloojangu kollane FCF alumiiniumlakk (E110)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA / alumiinium / PVC / alumiiniumfooliumblister
Pakendi suurused 10, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

OPA / alumiinium / PVC / alumiiniumfoolium perforeeritud üheannuseline blister
Pakendi suurused 5x1, 10x1, 14x1, õhukese polümeerikattega tabletti.

Läbipaistev või läbipaistmatu PVC / PVDC / alumiiniumfooliumblister
Pakendi suurused 10, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Läbipaistev või läbipaistmatu PVC / PVDC / alumiiniumfoolium perforeeritud üheannuseline blister
Pakendi suurused 5x1, 10x1, 14x1, õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE tabletipurk PP-i lastekindla keeratava korgiga, mis sisaldab desikanti (silikageeli). Pakendis on 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

952517

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.10.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2020