

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Runaplast 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Runaplast 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Runaplast 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg rivaroksabaani.

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 42,749 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,114 mg päikeseloojangu kollast, FCF alumiiniumlakki (E110).

Runaplast 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rivaroksabaani.

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 56,999 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,720 mg päikeseloojangu kollast, FCF alumiiniumlakki (E110).

INN. Rivaroxabanum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Runaplast 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleoranž ümmargune kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus "15", läbimõõduga 6 mm.

Runaplast 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranž ümmargune kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus "20", läbimõõduga 7 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

Süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia ravi ning korduva süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia ennetamine täiskasvanutel. (Hemodünaamiliselt ebastabiilsete kopsuarteri trombemboolia patsientide kohta vt lõik 4.4.)

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

## Annustamine

### *Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine*

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

Ravi Runaplagiga tuleb 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 Runaplagi kohe ja jätkama järgmisel päeval ravimi võtmist üks kord ööpäevas vastavalt soovitudele. Ununenud annuse korvamiseks ei tohi annust samal päeval kahekordistada.

### *Süvaveenitromboosi (SVT) ravi, kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ja korduva SVT ning KATE ennetamine*

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

Patsientidel, kellel SVT või KATE on tekkinud oluliste mööduvate riskifaktorite (st hiljutine suur operatsioon või trauma) toime, tuleb kaaluda lühikese kestusega ravi (vähemalt 3 kuud).

Pikaajalisemat 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
		20 mg üks kord ööpäevas	20 mg

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

Kui annuse võtmine jääb vahele üks kord ööpäevas võetava annusega ravifaasis (22. päev ja edaspidi), peab patsient võtma Runaplagi 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) Runaplagile*

Patsientidel, keda ravitakse insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks, tuleb ravi VKA-dega lõpetada ja Runaplag-ravi tuleb alustada siis, kui INR on  $\leq 3,0$ .

Patsientidel, kellel ravitakse SVT-d ja kes saavad ravi korduva SVT ning KATE ennetamiseks, tuleb ravi VKA-dega lõpetada ja Runaplag-ravi tuleb alustada siis, kui INR on  $\leq 2,5$ .

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

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

Üleminekul Runaplastilt VKA-le võib esineda ebapiisav hüübimisvastane toime. Üleminekul mis tahes alternatiivsele antikoagulantile tuleb tagada pidev piisav hüübimisvastane toime. Tuleb märkida, et Runaplast võib soodustada INR-väärtuse suurenemist. Patsientidele, kes lähevad Runaplastilt 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 Runaplasti kui ka VKA-d, ei tohi INRi määrata enne 24 tunni möödumist eelmise Runaplasti annuse võtmisest, kuid seda tuleb teha enne Runaplasti järgmise annuse võtmist. Kui Runaplasti võtmine on lõpetatud, võib INRi usaldusväärselt määrata vähemalt 24 tunni möödumisel viimase annuse võtmisest (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

### *Üleminek parenteraalsetelt antikoagulantidelt Runaplastile*

Patsiendid, kes saavad parenteraalset antikoagulant, peavad Runaplastiga 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 Runaplastilt parenteraalsetele antikoagulantidele*

Parenteraalse antikoagulandi esimene annus tuleb manustada ajal, mil tulnuks võtta Runaplasti järgmine annus.

## Patsientide erirühmad

### *Neerukahjustusega patsiendid*

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

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

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

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

### *Maksakahjustusega patsiendid*

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

### *Kardioversioonile suunatud patsiendid*

Runaplast-ravi tohib alustada või jätkata patsientidel, kes võivad vajada kardioversiooni. Transösofageaalse ehk kardioograafia abil läbi viidud kardioversiooni korral tuleb piisava antikoagulatsiooni tagamiseks varem antikoagulant-ravi mitte saanud patsientidel alustada Runaplast-ravi vähemalt 4 tundi enne kardioversiooni (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Enne kardioversiooni alustamist tuleb kõigi patsientide puhul veenduda, et nad on võtnud Runaplasti vastavalt ettekirjutustele. Ravi alustamise ja kestuse määramisel tuleb arvestada kardioversioonile suunatud patsientide antikoagulant-ravi kehtivate juhenditega.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

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

Purustatud Runaplast 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. Pärast purustatud Runaplast 15 mg või 20 mg tablettide manustamist tuleb kohe enteraalset toita (vt lõik 5.2).

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline äge verejooks.

Kahjustused või seisundid, mille puhul peetakse suure verejooksu riski märkimisväärseks. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; suure verejooksuriskiga pahaloomulise kasvaja esinemine; hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju-, lülisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või võimalikud söögitoru vaariks; arteriovenoossed vääringud; 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, dabigatraneteksilaat, 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 teiste antikoagulantide puhul, tuleb ka Runaplaxi võtvaid patsiente jälgida hoolikalt veritsusnähtude esinemise suhtes. Suurenenud veritsusriskiga seisundite puhul tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb Runaplaxi manustamine lõpetada.

Kliinilistes uuringutes esines pikaajalisel ravil rivaroksabaaniga sagedamini limaskestast verejooksu (nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kusetee verejooksu, sh ebatavaline vaginaalne verejooks või tugev menstruaalverejooks) ja aneemiat võrrelduna VKA-raviga. Seega, lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib varjatud verejooksu ja ilmse verejooksu kliinilise olulisuse kindlakstegemisel olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsel 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).

Iga ootamatu hemoglobiinisalduse vähenemise või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

Kuigi rivaroksabaanravi ajal puudub vajadus jälgida rutiinselt rivaroksabaani plasmasisaldust, saab rivaroksabaani sisaldust määrata kalibreeritud kvantitatiivsete anti-faktor Xa analüüsides. See võib osutuda vajalikuks erandjuhtudel, kui rivaroksabaani plasmasisalduse 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 suurened (keskmiselt 1,6 korda), mis võib viia suurenenud veritsusohuni.

Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens 15...29 ml/min, tuleb Runaplaxi kasutada ettevaatusega.

Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole soovitatav seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

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

#### Koostoime teiste ravimitega

Runaplaxi 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, 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 kopsuveerejooksu 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 efektiivust ei ole uuritud südameklapiproteesidega patsientidel. Seetõttu puuduvad andmed, mis tõendavad, et rivaroksabaan tagab nendel 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.

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

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

#### Mittevalvulaarse kodade virvendusega patsiendid, kellele tehakse PCI stendi paigaldamisega

On olemas interventsioonilise uuringu kliinilised andmed, mille esmane eesmärk oli hinnata ohutust mittevalvulaarse kodade virvendusega patsientidele, kellele tehakse PCI stendi paigaldamisega. Andmed efektiivsuse kohta selles populatsioonis on piiratud (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Puuduvad andmed nende patsientide kohta, kellel on anamneesis insult/mööduv isheemiline atakk (*transient ischaemic attack*, TIA).

#### Spinaal-/epiduraalanesteesia või punktsioon

Neuraksiaalse anesteesia (spinaal-/epiduraalanesteesia) või spinaal-/epiduraalpunktsiooni kasutamisel on trombembooliliste tüsistuste vältimiseks tromboosivastaseid ravimeid saavatel patsientidel epiduraal- või spinaalhematoomi tekkimise oht, mis võib põhjustada pikaajalise või püsiva paralüüsi. Nende juhtude riski võib suurendada püsiepiduraalkateetri kasutamine operatsioonijärgsel perioodil või hemostaasi mõjutavate ravimite samaaegne kasutamine. Risk võib suureneda ka traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral. Patsiente tuleb sageli kontrollida neuroloogiliste häirete märkide ja sümptomite suhtes (nt tundetus või nõrkus jalgades, soolestiku või põie düsfunktsioon). Neuroloogilise häire märkamisel tuleb kiiresti panna diagnoos ja alustada ravi. Enne neuraksiaalset sekkumist peab arst kaaluma võimaliku kasu ja riski suhet antikoagulante saavatel patsientidel või patsientidel, kes hakkavad tromboosi profülaktikaks antikoagulante saama. Puudub kliiniline kogemus 15 mg/20 mg rivaroksabaani kasutamisest nendes olukordades.

Vähendamaks rivaroksabaani ja neuraksiaalse anesteesia (epiduraal-/spinaalanesteesia) või spinaalpunktsiooni samaaegsel kasutamisel esinevat võimalikku veritsusriski, tuleb arvestada rivaroksabaani farmakokineetilist profiili. Epiduraalkateetri paigaldamine/eemaldamine või lumbaalpunktsioon tuleks läbi viia ajal, millal rivaroksabaani antikoagulantne toime on eeldatavalt nõrk. 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 Runaplast 15 mg/20 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 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 abiainet 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 Runaplasti 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 lisatoimet 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 pikendamist ei täheldatud. Siiski võib olla inimesi, kellel farmakodünaamiline vastus väljendub tugevamalt.

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

Klopidogreel (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg säilitusannus) ei näidanud farmakokineetilist koostoimet rivaroksabaaniga (15 mg), kuid patsientide alarühmas täheldati veritsusaja märkimisväärset pikendamist, 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 neil 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 fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna (*Hypericum perforatum*)) võib samuti põhjustada rivaroksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seetõttu



tuleb tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist vältida, v.a juhul, kui patsienti jälgitakse tähelepanelikult tromboosinähtude ja –sümptomite suhtes.

#### Teised samaaegsed ravid

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

#### Laboratoorsed näitajad

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

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

#### Rasedus

Rivaroksabaani ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna rivaroksabaani kasutamisega kaasneb potentsiaalselt kahjulik toime reproduktiivsusele ja 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 sünkooopi (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
SVT ja KATE ravi ning nende	6790	1...21. päev: 30 mg	21 kuud

kordumise ennetamine		22. päev ja edaspidi: 20 mg Pärast vähemalt 6 kuud: 10 mg või 20 mg	
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga patsientidel	7750	20 mg	41 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine patsientidel ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) järgselt	10 225	Vastavalt 5 mg või 10 mg, koosmanustatuna ainult ASA-ga või koos ASA ja klopidogreeliga või koos ASA ja tiklopidiiniga	31 kuud
Aterotrombootiliste sündmuste ennetamine CAD-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 3 on kokkuvõtte Runaplast 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
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
Aneemia (k.a vastavad laboratoorsed näitajad)	Trombotsüteemia (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, süngoop	Tserebraalne ja intrakraniaalne hemorraagia			
<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				
<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	Ikterus, konjugeeritud bilirubiini		

	sisalduse suurenemine, vere leelisfosfataasi aktiivsuse suurenemine <sup>A</sup> , GGT aktiivsuse suurenemine <sup>A</sup>	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	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 kreatiniini sisalduse suurenemine veres, uurea sisalduse suurenemine veres)				Neerupuudulikkus / verejooksuga kaasuv äge neerupuudulikkus, mis võib põhjustada hüpoperfusiooni
<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>		
<b>Uuringud</b>				
	LDH sisalduse suurenemine <sup>A</sup> , lipaasi sisalduse suurenemine <sup>A</sup> , amülaasi sisalduse 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>		

\* 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 toimemehhanismi tõttu võib rivaroksabaani Runaplast kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millisest koest või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määra või ulatusest (vt lõik 4.9 „Verejooksu kontrollimine“). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalisel ravil rivaroksabaaniga sagedamini limaskestast verejooksu (nt nina-, igemete-, seedetrakti-, sugu-kusetee verejooksu, sh ebatavaline vaginaalne verejooks või tugev menstruaalverejooks) ja aneemiat võrrelduna VKA-raviga. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib varjatud verejooksu või ilmse verejooksu kliinilise olulise 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 "Veritsemisoht", lõik 4.4). 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. Rivaroksabaani kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt suletusrõhusündroom ja hüpoperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus. Seetõttu tuleb kõikide antikoagulante saavate patsientide seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest +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 aktiivsõe 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.

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

#### Farmakodünaamilised toimed

Inimestel täheldati Xa faktori aktiivsuse annusest sõltuvat inhibeerimist. Rivaroksabaan mõjutab protrombiiniaega (PT) sõltuvalt annusest ja on tihedalt seotud kontsentratsiooniga 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 kalibreeritud ja valideeritud ainult kumariinide jaoks ning seda ei saa kasutada ühegi teise antikoagulandi jaoks. SVT ja KATE raviks ning nende kordumise ennetamiseks rivaroksabaani saavatel patsientidel oli PT (Neoplastin) 5/95 protsentiil kaks korda ööpäevas 15 mg rivaroksabaani kasutamisel 2...4 tundi pärast tableti võtmist (s.t 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 (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. Rivaroksabaan-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

*Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga patsientidel*  
Rivaroksabaani kliiniline programm oli ette nähtud rivaroksabaani Runaplast efektiivsuse demonstreerimiseks insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga patsientidel.

Olulises topeltpimedas uuringus ROCKET AF määrati 14 264 patsienti saama kas 20 mg Runaplasti 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 mediaanne 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.

Rivaroksabaan insuldi ja mitte-KNS-i süsteemse emboolia esmane liit-tulemusnäitaja oli samaväärne varfariiniga. Uuringu protokollipõhisel populatsioonil esines insulti või süsteemset embooliat 188-l rivaroksabaan-ravi saanud patsiendil (1,71% aastas) ja 241-l varfariin-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 rivaroksabaan-ravi saanud (2,12% aastas) ja 306-l varfariinravi saanud (2,42% aastas) patsiendil (HR = 0,88; 95% CI 0,74...1,03; samaväärsus P < 0,001; paremus P = 0,117).

Teiseste tulemusnäitajate 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 riskimäär võrrelduna varfariiniga 0,74 (95% CI 0,49...1,12). Peamise ohutusosalase tulemusnäitaja esinemissagedused (suured ja mitteduured kliiniliselt olulised verejooksud) olid mõlemas ravirühmas sarnased (vt tabel 5).

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

Uuringu populatsioon	Ravikavatsusliku populatsiooni analüüsi efektiivsuse tulemused mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga patsientidel		
Ravi, annus	20 mg rivaroksabaani 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)	Riskitiheduste suhe (95% CI) p-väärtus, paremus 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 müokardi infarkt	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
Müokardi infarkt	130 (1,02%)	142 (1,11%)	0,91 (0,72...1,16) 0,464

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

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

<sup>a)</sup> Ohutuspopulatsioon, ravil

\* Nominaalselt oluline

Lisaks III faasi uuringule ROCKET AF, viidi läbi ka prospektiivne kontrollrühmata müügiloa saamise järgne mittesekkuv avatud kohortuuring (XANTUS), kus peamiste tulemusnäitajate esinemist (sh trombembooliad ja suured verejooksud) hindas ja kinnitas tsentraalne hindamiskomitee. Uuringus osales 6785 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiga patsienti, kes said kliinilise tavapraktika käigus ravi insuldi ja mitte-kesknärvisüsteemi (KNS) süsteemse emboolia ennetamiseks. Uuringus XANTUS oli nii keskmine CHADS2 kui ka HAS-BLED skoori väärtus 2. Uuringus ROCKET AF olid vastavad keskmised näitajad 3,5 (CHADS2 skoor) ja 2,8 (HAS-BLED skoor). Suure verejooksu esinemissagedus oli 2,1 juhtu 100 patsiendi-aasta kohta. Surmaga lõppenud verejooksu esinemissagedus oli 0,2 juhtu 100 patsiendi-aasta kohta ja koljusisese verejooksu esinemissagedus oli 0,4 juhtu 100 patsiendi-aasta kohta. Insuldi ja mitte-KNS süsteemse emboolia esinemissagedus oli 0,8



juhtu 100 patsiendi-aasta kohta. Need kliinilises tavapraktikas saadud tulemused on kooskõlas ravimi ohutusprofiiliga sellel näidustusel.

#### Kardioversioonile suunatud patsiendid

Prospektiivne, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline, eksploratiivne, tulemusnäitaja pimendatud hindamisega uuring X-VERT võrdles rivaroksabaani vs kohandatud annuses VKA (randomiseeritud suhtes 2:1) efektiivsust kardiovaskulaarsete juhtude ennetamises 1504-l kardioversioonile suunatud mitte-valvulaarse kodade virvendusarütmiaaga 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 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 ohutusala 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 ohutusala tulemusi sõltumata rakendatud kardioversiooni strateegiast.

#### Mittevalvulaarse kodade virvendusega patsiendid, kellele tehakse PCI stendi paigaldamisega

Randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring (PIONEER AF-PCI) viidi läbi 2124-l mittevalvulaarse kodade virvendusega patsiendil, kellele tehti PCI stendi paigaldusega esmase ateroskleroosilise haiguse tõttu, et võrrelda kahte rivaroksabaani raviskeemi ja ühte VKA raviskeemi. Patsiendid määrati juhuslikult 1 : 1 : 1 vahekorras saama 12-kuulist ravi. Uuringust arvati välja insuldi või TIA anamneesiga patsiendid.

1. rühm sai rivaroksabaani 15 mg üks kord ööpäevas (10 mg üks kord ööpäevas patsiendid, kelle kreatiniini kliirens oli 30...49 ml/min) pluss P2Y12 inhibiitorit. 2. rühm sai rivaroksabaani 2,5 mg kaks korda ööpäevas pluss DAPT-i (antitrombotsütaarne kaksikravi, st klopidogreeli 75 mg [või muu P2Y12 inhibiitor] pluss väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet [ASA]) 1, 6 või 12 kuud, millele järgnes 15 mg rivaroksabaani (või 10 mg osalejatele kreatiini kliirensiga 30...49 ml/min) üks kord ööpäevas pluss väikeses annuses ASA-d. 3. rühm sai annuse suhtes kohandatud VKA-d pluss DAPT-i 1, 6 või 12 kuud, millele järgnes annuse suhtes kohandatud VKA pluss väikeses annuses ASA.

Esmane ohutuse tulemusnäitaja, kliiniliselt oluline verejooksusündmus, esines 109 (15,7%), 117 (16,6%) ja 167 (24,0%) osalejal vastavalt 1. rühmas, 2. rühmas ja 3. rühmas (vastavalt 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, KV surma, MI või insuldi juhtude kombinatsioon) esines 41 (5,9%), 36 (5,1%) ja 36 (5,2%) osalejal vastavalt 1. rühmas, 2. rühmas ja 3. rühmas. Mõlemad rivaroksabaani raviskeemid näitasid kliiniliselt oluliste verejooksusündmuste suurt vähenemist võrreldes VKA raviskeemiga mittevalvulaarse kodade virvendusega patsientidel, kellele tehti PCI stendi paigaldamisega.

Uuringu PIONEER AF-PCI esmane eesmärk oli hinnata ohutust. Andmed efektiivsuse (sealhulgas trombembooliliste sündmuste) kohta selles populatsioonis on piiratud.

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

Runaplaxi kliiniline programm oli ette nähtud Runaplaxi efektiivsuse demonstreerimiseks ägeda SVT ja KATE esialgsel ja jätkuval ravil ning nende kordumise ennetamisel.

Neljas randomiseeritud kontrollrühmaga III faasi kliinilises uuringus (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ja Einstein Choice) uuriti rohkem kui 12 800 patsienti ning lisaks analüüsiti Einstein DVT ja Einstein PE uuringute eelnevalt kindlaks määratud koondandmeid. Üldine ravikestus oli kõigis uuringutes kombineeritud kuni 21 kuud.

Einstein SVT uuringus 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.

Einstein KATE uuringus 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 SVT kui ka Einstein KATE 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 Runaplaxi võrreldi platseeboga.

Uuringutes Einstein DVT, PE ja Extension kasutati samu eelnevalt määratletud esmaseid ja teiseseid 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 kui korduva SVT või surmaga lõppenud või surmaga mittelõppenud KATE komposiidina.

Einstein SVT uuringu (vt tabel 6) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja poolest samaväärne enoksapariin/VKA-ga ( $p < 0,0001$  (samaväärsuse test); riskimäär: 0,680 (0,443...1,042),  $p = 0,076$  (paremuse test)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskimääraga 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 riskimäär 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 Einstein SVT uuringu efektiivsus- ja ohutustulemused**

Uuringu populatsioon	3449 patsienti sümptomaatilise ägeda süvaveenitromboosiga	
Raviannus 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	28

	(0,8%)	(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 riskimäär 2,0 suhtes); riskimäär 0,680 (0,443...1,042),  $p = 0,076$  (paremus)

Einstein KATE uuringus (vt tabel 7) oli rivaroksabaan esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas samaväärne enoksapariini/VKA-ga ( $p = 0,0026$  (samaväärsuse test); riskitiheduste suhe: 1,123 (0,749...1,684)). Eelnevalt määratletud kliiniline kasu (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja pluss suured verejooksud) oli riskitiheduste suhe 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 riskimäär võrrelduna varfariiniga 0,642 (95% CI: 0,277...1,484).

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

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

Uuringu populatsioon	4832 patsienti jätkuva ravi ja korduva venoosse trombemboolia ennetamisega	
Raviannus ja ravi 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 riskimäär 2,0 suhtes); riskitiheduste suhe 1,123 (0,749...1,684)

Einstein SVT ja KATE uuringute tulemuste põhjal teostati eelnevalt määratletud koondanalüüs (vt tabel 8).

**Tabel 8. III faasi Einstein SVT ja Einstein KATE uuringute koondanalüüsi efektiivsus- ja ohutustulemused**

Uuringu populatsioon	8281 patsienti sümptomaatilise ägeda SVT või KATE-ga	
Raviannus 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%)

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

<sup>b)</sup> Enoksapariini vähemalt 5 päeva, seejärel järk-järguline üleminek VKA-le

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

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

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

**Tabel 9. III faasi Einstein Extension uuringu 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	Platseebo 6 või 12 kuud
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%)

<sup>a)</sup> 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas

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

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

Tabel 10: 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%)**	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 puhul KATE-t ei saa välistada	2 (0,2%)	0 (0,0%)	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, tehti 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 ohutust pikaajalisel kasutamisel 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.

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, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad). Uuring lõpetati enneaegselt, kui uuringusse oli kaasatud 120 patsienti, sest rivaroksabaani rühmas esines liiga palju tüsistusi. Keskmise jälgimisperiod 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 Runaplast läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta trombemboolia ravi korral. Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama rivaroksabaani sisaldava viidatava ravimiga Runaplast 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.

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. Rivaroksabaan 15 mg ja 20 mg tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 4.2).

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

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

Rivaroksabaani imendumine sõltub selle seedetraktis vabanemise kohast. Võrdluses tabletivormiga teatati AUC ja  $C_{max}$ -i vähenemisest 29% ja 56%, kui rivaroksabaani graanul vabanes peensoole proksimaalses osas.

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 õunapüreega segatud purustatud tableti suukaudsel manustamisel, kui ka vette segatult ja maossondi 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 eritub 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.

### Eirirühmad

#### *Sugu*

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

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ilmneseid võrreldes nooremate patsientidega suuremad plasmakontsentratsioonid, kusjuures AUC keskmised väärtused olid ligikaudu 1,5-korda suuremad 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 halvenemisega. Kerge (kreatiini kliirens 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiini kliirens 15...29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel suurenes rivaroksabaani kontsentratsioon plasmas (AUC) vastavalt 1,4-, 1,5- ja 1,6-

kordselt. Farmakodünaamiliste toimete vastav suurenemine oli rohkem väljendunud. Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel suurenes Xa faktori aktiivsuse üldine inhibeerimine vastavalt 1,5; 1,9 ja 2,0 korda võrreldes tervete vabatahtlikega. PT pikenemine suurenes sarnaselt vastavalt 1,3; 2,2 ja 2,4 korda. Patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min, andmed puuduvad. Plasmavalkudega ulatusliku seondumise tõttu eeldatakse, et rivaroksabaan ei ole dialüüsitav. Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min ei ole ravimit soovitatav kasutada. Patsientidel kreatiniini kliirensiga 15...29 ml/min, tuleb rivaroksabaani Runaplast 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 ja ligikaudu 24 tundi pärast annust (näitab ligikaudset maksimaalset ja minimaalset kontsentratsiooni annustamisintervalli ajal) vastavalt 215 mikrogrammi/l (22...535 mikrogrammi/l) ja 32 mikrogrammi/l (6...239 mikrogrammi/l).

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

#### Lapsed

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 suurenes kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel IgG ja IgA sisaldus 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**

*Runaplast 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

#### Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat  
naatriumlaurylsulfaat  
hüpromelloos  
naatriumkroskarmelloos  
magneesiumstearaat



mikrokristalliline tselluloos  
koloidne veevaba ränidioksiid

Polümeerikate:

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

*Runaplast 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat  
naatriumlaaurüülsulfaat  
hüpromelloos  
naatriumkroskarmelloos  
magneesiumstearaat  
mikrokristalliline tselluloos  
koloidne veevaba ränidioksiid

Polümeerikate:

hüpromelloos  
titaandioksiid (E171)  
makrogool  
päikeseloojangu kollane FCF alumiiniumlakk (E110)  
punane raudoksiid (E 172)  
kollane raudoksiid (E 172)  
must raudoksiid (E 172)

## **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  
Slovenia

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

15 mg: 952617  
20 mg: 952717

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.10.2017

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

Aprill 2020