

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XARELTO® 10 mg Film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rivaroksaban 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 27,90 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde BAYER logosu, diğer yüzünde 10 ve bir üçgen baskısı bulunan açık kırmızı, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

XARELTO alt ekstremitelerin majör ortopedik ameliyatını geçiren hastalarda, venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji ve uygulama sıklığı

Oral kullanım içindir.

Majör ortopedik ameliyatta VTE önlenmesi için önerilen doz, günde bir kez 10 mg tablettir.

Uygulama süresi

Tedavinin süresi majör ortopedik ameliyatın tipine göre saptanır.

- Majör kalça ameliyatından sonra hastalar 5 hafta süreyle tedavi edilmelidir.
- Majör diz ameliyatından sonra hastalar 2 hafta süreyle tedavi edilmelidir.

Uygulama şekli

Oral olarak günde bir kez 10 mg XARELTO tablet alınmalıdır.

XARELTO yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir.

Başlangıç dozu, ameliyattan sonra hemostazın sağlanmış olması kaydıyla, 6-10 saat içinde alınmalıdır.

Eğer bir doz unutulursa, hasta XARELTO'yu hemen almalı ve ertesi gün, önceki gibi günde bir kez almaya devam etmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif (kreatinin klerensi (CrC): 80-50 ml/dak) ve orta (CrC 49-30 ml/dak) derecede böbrek yetmezliği olan hastalara XARELTO uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardan (CrC < 30-15 ml/dak) elde edilen kısıtlı klinik veriler, bu hasta popülasyonunda rivaroksaban plazma düzeylerinin anlamlı derecede arttığına işaret etmektedir. Bu nedenle, XARELTO bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır .

CrC <15 ml/dak olan hastalarda XARELTO kullanımı önerilmemektedir (bkz. "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri", "5.2 Farmakokinetik özellikler").

XARELTO, klinik olarak anlamlı kanama riskine neden olan koagülopati ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.

Diğer karaciğer hastalıkları olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child Pugh B) hastalardan elde edilen kısıtlı klinik veriler, farmakolojik aktivitede anlamlı artışa işaret etmektedir. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalardan elde edilmiş klinik veri mevcut değildir (bkz. "4.3 Kontrendikasyonlar" ve "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin veri eksikliği nedeniyle, 18 yaşın altındaki çocuklarda ve gençlerde XARELTO'nun kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Diğer:

Cinsiyet: Cinsiyete bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Vücut ağırlığı: Vücut ağırlığına bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Etnik farklılıklar: Etnik farklılıklara bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

4.3 Kontrendikasyonlar

XARELTO aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Rivaroksabana ya da tablet içeriğindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz 5.2. Farmasötik özellikler);
- Klinik olarak anlamlı aktif kanaması olan hastalarda (ör. intrakraniyal kanama, gastrointestinal kanama);
- Klinik olarak önemli kanama riskine neden olan koagülopati ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda.

XARELTO'nun hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur. Hayvan çalışmaları rivaroksabanın plasenta bariyerini aştığını göstermektedir. Bu nedenle XARELTO, gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon).

XARELTO'nun emziren kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur. Hayvan alışmaları rivaroksabanın anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Bu nedenle XARELTO, sadece emzirme sonlandırıldıktan sonra uygulanabilir (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon, 5.3 Klinik ncesi güvenlik verileri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve nlemleri

Eşzamanlı tedavi:

Eşzamanlı olarak azol-antimikotikler (r. ketokonazol) ya da HIV proteaz inhibitörleri (r. ritonavir) ile sistemik tedavi gören hastalarda XARELTO nerilmemektedir. Bu ilaçlar hem CYP 3A4'n, hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleridir. Bu nedenle, bu ilaçlar rivaroksaban plazma konsantrasyonunu klinik olarak önemli derecede arttırabilir; bu da kanama riskinde yükselmeye yol açabilir (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim Şekilleri).

Böbrek yetmezliği:

XARELTO, orta derecede böbrek yetmezliği olan (CrC: 30-49 ml/dak) ve eşzamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını arttıran ilaçlar almakta olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. "4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim Şekilleri").

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrC: <30 ml/dak) rivaroksaban plazma düzeyleri, kanama riskinde artışa yol açabilecek Şekilde anlamlı derecede yükselebilir. Altta yatan hastalığa bağlı olarak, bu hastaların hem kanama, hem de tromboz riski artmıştır. Kısıtlı klinik veriler nedeniyle XARELTO kreatinin klerensi <30-15 ml/dak olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Ciddi böbrek yetmezliği (CrC <15 ml/dak) olan hastalar için klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, XARELTO'nun bu türlü hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz.4.2 Pozoloji ve uygulama Şekli, 5.2 Farmakokinetik zellikler ve 5.1 Farmakodinamik zellikler).

Ciddi böbrek yetmezliği olan ya da kanama riski yüksek hastalar ve azol-antimikotikler veya HIV proteaz inhibitörleri ile eř-zamanlı sistemik tedavi gören hastalar, tedavi

başlatıldıktan sonra kanama komplikasyonlarının belirtilerine karşı dikkatle izlenmelidir. Bu, hastaların düzenli fizik muayenesi, cerrahi yara drenajının yakın gözlemi ve periyodik hemoglobin ölçümleri ile yapılabilir.

Kalça kırığı cerrahisi:

XARELTO kalça kırığı ameliyatı geçiren hastalarda klinik çalışmalar yoluyla incelenmemiştir.

Kanama riski:

XARELTO, diğer antitrombotikler gibi, kanama riskinin arttığı aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Konjenital ya da edinilmiş kanama bozuklukları
- Kontrolsüz ciddi arteriyel hipertansiyon
- Aktif ülseratif gastrointestinal hastalık
- Yakın dönemde geçirilmiş gastrointestinal ülser
- Vasküler retinopati
- Yakın dönemde geçirilmiş intrakraniyal ya da intraserebral hemoraji
- İntraspinal ya da intraserebral vasküler anomaliler
- Beyin, omurilik ya da oftalmolojik ameliyatın hemen ardından

Eğer hastalar eşzamanlı olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), trombosit agregasyon inhibitörleri ya da diğer antitrombotikler gibi hemostazı etkileyen ilaçlar ile tedavi ediliyorlarsa dikkatli olunmalıdır (bkz. “4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

Ülseratif gastrointestinal hastalık riski hastalar için uygun profilaktik tedavi göz önünde bulundurulabilir (bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hemoglobin ya da kan basıncında herhangi bir açıklanamayan düşüş varsa, kanama yeri aranmalıdır.

Nöraksiyal (epidural/spinal) anestezi:

Nöraksiyal (epidural/spinal) anestezi ya da spinal ponksiyon uygulandığında, tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antitrombotik tedavi alan hastalar, uzun dönemli bir paralizi ile sonuçlanabilecek epidural ya da spinal hematoma gelişimi açısından risk altındadırlar.

Bu olaylara ilişkin risk, kalıcı epidural kateterlerin kullanılması sırasında ya da hemostazı etkileyen ilaçların eşzamanlı kullanımıyla daha da artmaktadır. Risk, travmatik ya da tekrarlanan epidural veya spinal ponksiyon ile de artabilir.

Hastalar nörolojik hasarın belirti ve bulgularına karşı sık aralarla izlenmelidir (ör. bacaklarda hissizlik ya da zayıflık, bağırsak ya da mesane disfonksiyonu). Eğer nörolojik hasar tespit edilirse, acil tanı ve tedavi gereklidir.

Doktor, antikoagüle durumdaki ya da tromboprofilaksi için antikoagüle edilecek hastalarda nöraksiyal müdahaleden önce potansiyel yarara karşı riski göz önünde bulundurmalıdır.

Son XARELTO uygulaması üzerinden 18 saat geçmeden epidural kateter çıkarılmamalıdır.

XARELTO, kataterin çıkarılmasından en erken 6 saat sonra uygulanmalıdır.

Eğer travmatik ponksiyon olursa, XARELTO uygulaması 24 saat ertelenmelidir.

QTc uzaması:

XARELTO ile QTc uzatıcı bir etki görülmemiştir.

Yardımcı maddeler ile ilgili bilgi:

XARELTO laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

Rivaroksaban, temel olarak, değişmemiş ilacın, P-glikoprotein (P-gp) / meme kanseri direnç proteini (Bcrp) taşıyıcı sistemlerini de içeren, sitokrom P450 (CYP 3A4, CYP 2J2) aracılı hepatic metabolizması ve renal atılımı ile temizlenir.

Rivaroksaban, CYP 3A4 ya da diğer herhangi bir majör CYP izoformunu inhibe etmez ya da indkmez.

Rivaroksaban zerindeki etkiler

XARELTO'nun güçlü CYP 3A4 ve P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı hepatic ve renal klerensini azaltabilir ve böylece sistemik maruziyeti anlamlı düzeyde arttırabilir.

XARELTO'nun güçlü bir CYP 3A4 ve P-gp inhibitörü olan azol-antimikotik ketokonazol (400 mg günde bir kez) ile eşzamanlı kullanımı, ortalama rivaroksaban kararlı durum EAA'sında 2,6 kat artış ve ortalama rivaroksaban Cmaks'ında 1,7 kat artış ile farmakodinamik etkilerinde anlamlı artışa neden olur.

XARELTO'nun güçlü bir CYP 3A4 ve P-gp inhibitörü olan HIV proteaz inhibitörü ritonavir (600 mg günde iki kez) ile eşzamanlı kullanımı, ortalama rivaroksaban kararlı durum EAA'sında 2,5 kat artış ve ortalama rivaroksaban Cmaks'ında 1,6 kat artış ile farmakodinamik etkilerinde anlamlı artışa neden olur. Bu nedenle, XARELTO'nun eşzamanlı olarak azol antimikotikler ya da HIV proteaz inhibitörleri ile sistemik tedavi gören hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. 4.4 özel kullanım uyarıları ve nlemleri).

Rivaroksabanın eliminasyon yollarından (CYP 3A4 ya da P-gp) sadece birini kuvvetli şekilde inhibe eden diğer etkin maddelerin, rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını daha düşük bir düzeyde arttırması beklenmektedir.

Güçlü bir CYP 3A4 inhibitörü ve orta derecede bir P-gp inhibitörü olarak kabul edilen klaritromisin (günde iki kez 500 mg), ortalama rivaroksaban EAA'sında 1.5 kat, ve Cmaks'ında 1.4 kat artışa yol açar. EAA ve Cmaks'ın normal değişkenlik boyutlarına yakın olan bu artıőın klinik önem taşımadığı kabul edilmektedir.

CYP 3A4 ve P-gp'yi orta derecede inhibe eden eritromisin (500 mg günde iki kez), ortalama rivaroksaban EAA'sı ve Cmaks'ında 1.3 kat artışa neden olur. Bu artış, normal EAA ve Cmaks değışkenlik sınırları içindedir ve klinik önem taşımadığı kabul edilmektedir.

XARELTO'nun güçlü CYP 3A4 ve P-gp indükleyicisi rifampisin ile beraber uygulanması, ortalama rivaroksaban EAA'sında yaklaşık %50 azalma ile farmakodinamik etkilerinde paralel bir azalmaya neden olur. XARELTO'nun diğeri güçlü CYP 3A4 indükleyicileri (ör. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ya da St. John bitkisi (sarı kantaron otu)) ile eşzamanlı kullanımı da rivaroksaban plazma konsantrasyonunda azalmaya yol açabilir. Rivaroksaban plazma konsantrasyonundaki azalmanın klinik önem taşımadığı kabul edilmektedir.

Farmakodinamik etkileşimler:

Enoksaparin (40 mg tek doz) ile XARELTO'nun (10 mg tek doz) kombine kullanımından sonra, pıhtılaşma testlerine (PTZ, aPTT) ilave bir etkisi olmaksızın anti faktör Xa aktivitesine ilave etki gözlenmiştir. Enoksaparin, rivaroksabanın farmakokinetiğini etkilemez. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Klopidogrel (300 mg yükleme dozu, ardından 75 mg idame dozu) farmakokinetik bir etkileşim göstermez, ancak hastaların bir alt grubunda kanama zamanında trombosit agregasyonu, P-selektin ya da GPIIb / IIIa reseptör seviyesi ile korele olmayan artış gözlenmiştir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

XARELTO ve 500 mg naproksenin eşzamanlı uygulanmasından sonra kanama zamanında klinik olarak önemli bir uzama gözlenmemiştir. Bununla beraber, daha belirgin farmakodinamik cevap veren bireyler olabilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gıda ve süt ürünleri:

10 mg XARELTO gıdalarla birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Herhangi bir etkileşimi bulunmayan ilaçlar:

Rivaroksaban ile midazolam (CYP 3A4 substratı), digoksin (P-glikoprotein substratı) ya da atorvastatin (CYP 3A4 ve P-gp substratı) arasında karşılıklı etkileşim bulunmamıştır.

H2 reseptör antagonisti ranitidin, antasit alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit, naproksen, klopidogrel ya da enoksaparin ile birlikte uygulama, rivaroksabanın biyoyararlanımını ve farmakokinetiğini etkilememiştir.

XARELTO, 500 mg asetilsalisilik asit ile birlikte uygulandığında, önemli farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşimler gözlenmemiştir.

Laboratuvar parametreleri ile etkileşim:

XARELTO'nun etki mekanizmasına uygun olarak beklendiği üzere, pıhtılaşma parametresi testleri (PTZ, aPTT, Hep Test®) etkilenmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):

XARELTO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

XARELTO çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda sadece etkili bir kontrasepsiyon ile kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi:

XARELTO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Sıçanlar ve tavşanlarda rivaroksaban, farmakolojik etki mekanizmasına bağlı plasental değişiklikler ile birlikte (örn. hemorajik komplikasyonlar), belirgin maternal toksisite göstermiştir. Herhangi bir primer teratojenik potansiyel bulunmamıştır. Hayvanlardan elde edilen veriler rivaroksabanın, farmakolojik etki mekanizmasıyla ilişkili olarak (örn. hemorajik komplikasyonlar), üreme toksisitesine yol açan belirgin bir maternal toksisiteye sahip olduğunu göstermektedir. İntrinsek kanama riski ve rivaroksabanın plasentaya

geçtiği yönündeki veriler nedeniyle XARELTO gebelikte kontrendikedir. (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar, 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Laktasyon dönemi:

XARELTO'nun emziren kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Sıçanlarda rivaroksaban anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle XARELTO sadece emzirme sonlandırıldıktan sonra uygulanabilir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar, 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Üreme yeteneği / Fertilité:

Rivaroksaban 200 mg/kg'a kadar erkek ya da dişi fertilitésini üzerinde etki göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XARELTO ile araç ve makine kullanma becerileri üzerinde herhangi bir etki bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

XARELTO 10 mg'ın güvenliliği 39 güne kadar tedavi edilen majör alt ekstremite ortopedik ameliyatı (total kalça replasmanı ya da total diz replasmanı) geçiren ve rivaroksaban verilen 6097 hastanın dahil olduğu dört faz III çalışmasında değerlendirilmiştir. Toplam olarak, tedavi edilen hastaların yaklaşık %14'ünde advers reaksiyon gelişmiştir. Hastaların yaklaşık %3'ünde kanama ve hastaların yaklaşık %1'inde anemi ortaya çıkmıştır. Sık rastlanan diğer advers olaylar bulantı, GGT artışı ve transaminazlarda artıştır. Bu advers reaksiyonlar her bir sıklık grubunda ve sistem organ sınıflarında belirtilmektedir; advers reaksiyonlar cerrahi prosedür içinde değerlendirilmelidir.

Farmakolojik etki şekline bağlı olarak, XARELTO posthemorajik anemi ile sonuçlanabilecek, herhangi bir doku ve organda açık ya da gizli kanama riskinde artışla ilişkili olabilir. Bulgular, semptomlar ve ciddiyet (olası bir fatal sonuçlanım dahil), lokasyona ve kanamanın ve/veya aneminin derecesi ve boyutuna göre değişecektir. Kanama riski belirli hasta gruplarında artabilir, örn. kontrol altında olmayan şiddetli arteriyel hipertansiyonu olan ve/veya eşzamanlı olarak hemostazı etkileyen ilaçlar almakta

olan hastalar (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hemorajik komplikasyonlar güçsüzlük, solukluk, baş dönmesi, baş ağrısı ya da açıklanamayan şişlikler, dispne ve açıklanamayan şok olarak görülebilir. Bazı olgularda, aneminin bir sonucu olarak göğüs ağrısı veya angina pectoris gibi kardiyak iskemi semptomları ortaya çıkabilir. Bu nedenle, herhangi bir antikoagüle hastayı değerlendirirken hemoraji olasılığı düşünülmelidir.

XARELTO kullanımında bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları aşağıda özetlenmiştir. İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır. Sıklıklar yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$) olarak tanımlanmıştır. Yalnızca pazarlama sonrası gözlem sırasında tanımlanan ve bir sıklığın tahmin edilemediği advers ilaç reaksiyonları “bilinmeyen” başlığı altında sıralanmıştır.

RECORD 1-4 çalışmalarındaki hastalarda bildirilen, tedaviye bağlı aniden ortaya çıkan tüm advers ilaç reaksiyonları:

Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi (ilgili laboratuvar parametreleri dahil), trombositemi (platelet sayısı artışı dahil)

Bağışıklık Sistemi Hastalıkları

Seyrek: Alerjik dermatit

Sinir Sistemi Hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı

Seyrek: Senkop (bilinç kaybı dahil)

Kardiyak Hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Vasküler Hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon (kan basıncı düşüklüğü, prosedürel hipotansiyon dahil), hematom (nadiren kas kanaması dahil), gastrointestinal sistem kanaması (diş eti kanaması, rektal kanama, hematemez dahil), ürogenital kanalda kanama, burun kanaması

Gastrointestinal Hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Konstipasyon, diyare, abdominal ve gastrointestinal ağrı (üst karın ağrısı, mide rahatsızlığı dahil), dispepsi (epigastrik rahatsızlık dahil), ağız kuruluğu, kusma

Hepatobiliyer Hastalıklar

Seyrek: Hepatik fonksiyon anormalliği

Deri ve Derialtı Dokusu Hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı (nadiren jeneralize kaşıntı dahil), döküntü, kontüzyon

Seyrek: Ürtiker (nadiren jeneralize ürtiker olguları dahil)

Kas-İskelet Bozuklukları, Bağ Dokusu ve Kemik Hastalıkları

Yaygın olmayan: Ekstremitte ağrısı

Böbrek ve İdrar Hastalıkları

Yaygın olmayan: Renal bozukluk (kan kreatinin artışı, kan üre artışı dahil)

Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar

Yaygın: Ateş, periferik ödem

Yaygın olmayan: Lokalize ödem, genel güç ve enerjide kayıp (yorgunluk, asteni dahil)

Seyrek: İyi hissetmeme (malez dahil)

Araştırmalar

Yaygın: GGT artışı, transaminaz artışı (ALT, AST artışı dahil)

Yaygın olmayan: Lipaz artışı, amilaz artışı, kan bilirubini artışı, LDH artışı, alkalen fosfataz artışı

Seyrek: Konjuge bilirubin artışı (ALT artışı ile birlikte ya da değil)

Yaralanma, Zehirlenme ve Prosedürel Komplikasyonlar

Yaygın: Prosedür sonrası kanama (postoperatif anemi ve yarada kanama da dahil)

Yaygın olmayan: Yara yeri sızıntısı

Rivaroksaban ile yapılmış diğer klinik çalışmalarda izole olgular halinde adrenal kanama ve konjonktival kanama ve fatal gastrointestinal ülser kanaması bildirilmiştir. Sarılık ve aşırı duyarlılık nadirdir ve hemoptizi yaygın değildir. İzole olgularda yaşamı tehdit edici potansiyel taşıyabilen intrakraniyal kanama (özellikle arteriyel hipertansiyonlu ve/veya eşzamanlı antihemostatik ajanlar almakta olan hastalarda) bildirilmiştir.

Diğer klinik çalışmalarda, perkütan müdahale sonrasında vasküler psödoanevrizma oluşumu bildirilmiştir.

Ayrıca diğer bazı klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözlem sırasında kompartman sendromu gibi kanamaya ikincil gelişen bilinen komplikasyonlar bildirilmiştir. Hipoperfüzyon oluşturmaya yeterli bir kanama olayına ikincil gelişen akut renal yetmezlik/akut renal yetmezlik de bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

XARELTO uygulamasını takiben doz aşımı, farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak hemorajik komplikasyonlara neden olabilir.

Rivaroksabanın farmakolojik etkisini antagonize eden spesifik bir antidot bulunmamaktadır.

XARELTO doz aşımı durumunda emilimi azaltmak için aktif kömür kullanımı düşünülebilir. Doz aşımından sonra 8 saate kadar aktif kömür uygulanması, rivaroksabanın emilimini azaltabilir.

Plazma proteinlerine bağlanmanın yüksekliği nedeniyle rivaroksabanın diyalize olması beklenmemektedir.

Eğer kanama meydana gelirse, kanamanın kontrolü aşağıdaki basamakları içerebilir:

- Hangisi daha uygunsa, bir sonraki XARELTO uygulamasının geciktirilmesi ya da tedavinin sonlandırılması. Rivaroksabanın yarılanma ömrü yaklaşık 5 - 13 saattir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

- Uygun semptomatik tedavi, ör. mekanik kompresyon (ör. ciddi burun kanaması için), cerrahi girişimler, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünleri ya da komponentlerinin transfüzyonu düşünülmelidir.

Eğer kanama yukarıdaki önlemler ile kontrol edilemezse, aşağıdaki prokoagülanlardan birinin uygulanması düşünülmelidir:

- Aktive edilmiş protrombin kompleks konsantresi (APKK)
- Protrombin kompleks konsantresi (PKK)
- Rekombinant faktör VIIa (rF VIIa).

Ancak, XARELTO alan kişilerde halen bu ürünlerin kullanımına ilişkin bir deneyim bulunmamaktadır.

Protamin sülfat ve K vitamininin rivaroksabanın antikoagülan aktivitesini etkilemesi beklenmemektedir. XARELTO alan bireylerde sistemik hemostatikler (ör. desmopressin, aprotinin, traneksamik asit, aminokaproik asit) ile deneyim ya da yararlarına ilişkin bilimsel rasyonel bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajan

ATC kodu: B01 AX06

Etki mekanizması:

Rivaroksaban oral biyoyararlanımı olan oldukça selektif direkt bir faktör Xa inhibitörüdür.

Faktör X'un, faktör Xa'ya (FXa) intrinsek ve ekstrinsek yollarla aktivasyonu, kan koagülasyonu basamaklarında merkezi rol oynar. FXa, protrombini protrombinaz kompleksi aracılığıyla direkt olarak trombine dönüştürür ve sonunda bu reaksiyon fibrin pıhtı oluşumuna ve trombin ile trombositlerin aktivasyonuna neden olur. Koagülasyon basamaklarının amplifikasyon özelliğine bağlı olarak, FXa'nın bir molekülü 1000'den fazla trombin molekülü üretebilir. Ek olarak, protrombinaza bağlı FXa'nın reaksiyon oranı

serbest FXa'nınkiyle karşılaştırıldığında 300.000 kat artar ve trombin üretiminin aşırı artmasına neden olur. FXa'nın seçici inhibitörleri, trombin üretiminin yoğunluğunu sonlandırabilir. Sonuç olarak, çeşitli spesifik ve global pıhtılaşma testleri rivaroksabandan etkilenir. İnsanlarda faktör Xa aktivitesinin doza bağımlı şekilde inhibe olduğu gözlenmiştir.

Farmakodinamik etkiler:

İnsanlarda faktör Xa aktivitesinin doza bağımlı şekilde inhibe olduğu gözlenmiştir. Eğer testte Neoplastin® kullanılırsa, protrombin zamanı (PTZ), plazma konsantrasyonları (r değeri 0,98'e eşit) ile yakın ilişkili olarak doza bağımlı şekilde rivaroksabandan etkilenir. Diğer reaktifler farklı sonuçlar sağlayacaktır. Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR) sadece kumarinler için kalibre edildiği ve onaylandığından ve herhangi diğer bir antikoagülan için kullanılmadığından, PTZ okuması saniyeler içinde yapılmalıdır. Majör ortopedik ameliyat geçiren hastalarda, tablet alımından 2-4 saat sonra (maksimum etki zamanında), 5/95 persantil PTZ (Neoplastin®) 13- 25 saniye arasında değişir.

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve HepTest® de doza bağımlı şekilde uzarlar; ancak rivaroksabanın farmakodinamik etkisinin değerlendirmek için önerilmezler. Anti-faktör Xa aktivitesi de rivaroksabandan etkilenir; ancak, kalibrasyon için hiçbir standart mevcut değildir.

XARELTO ile tedavi sırasında koagülasyon parametrelerinin gözlenmesine gerek yoktur.

Klinik etkinlik ve güvenlilik:

Majör alt ekstremitte ortopedik ameliyatı geçiren hastalarda venöz tromboembolik olayların (VTO) önlenmesi

Rivaroksaban klinik programı, alt ekstremitelerin majör ortopedik ameliyatını geçiren hastalarda venöz tromboembolik olayların (VTO) (ör. proksimal ve distal derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE)) önlenmesinde XARELTO'nun etkinliğini göstermek için tasarlanmıştır. RECORD programında kontrollü, randomize, çift-kör faz III klinik çalışmalarında 9500'den fazla hastada (7,050 total kalça replasmanı cerrahisinde - 2,531 total diz replasmanı cerrahisinde) çalışılmıştır.

Operasyondan en az 6 saat sonra başlanan ve günde bir kez uygulanan 10 mg XARELTO, operasyondan 12 saat önce başlanan ve günde bir kez uygulanan 40 mg enoksaparin ile karşılaştırılmıştır.

Üç faz III çalışmasının hepsinde (bkz. tablo 1) rivaroksaban, önceden belirlenmiş primer ve majör sekonder etkinlik sonlanım noktaları olan total VTO (venografik olarak saptanmış ya da semptomatik herhangi bir DVT, fatal olmayan PE ya da ölüm) oranını ve majör VTO (proksimal DVT, fatal olmayan PE ve VTO'ya bağlı ölüm) oranını anlamlı olarak azaltmıştır. Ayrıca, üç çalışmanın hepsinde XARELTO ile tedavi edilmiş hastalarda enoksaparin ile tedavi edilmiş hastalara göre semptomatik VTO (semptomatik DVT, fatal olmayan PE, VTO'ya bağlı ölüm) oranı daha düşüktü.

Temel güvenlilik sonlanım noktası olan majör kanama, enoksaparin 40 mg ve XARELTO 10 mg ile tedavi edilen hastalar arasında karşılaştırılabilir oranlar göstermiştir.

Tablo 1: Faz III klinik çalışmalarından elde edilen etkinlik ve güvenlilik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
	Total kalça replasman cerrahisi geçiren 4541 hasta			Total kalça replasman cerrahisi geçiren 2509 hasta			Total diz replasman cerrahisi geçiren 2531 hasta		
Tedavi Dozu ve Süresi	Rivaroksaban 10 mg 1x1 35 ± 4 gün	Enoksaparin 40 mg 1x1 35 ± 4 gün	p	Rivaroksaban 10 mg 1x1 35 ± 4 gün	Enoksaparin 40 mg 1x1 12 ± 2 gün	p	Rivaroksaban 10 mg 1x1 12 ± 2 gün	Enoksaparin 40 mg 1x1 12 ± 2 gün	p
Total 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
Majör VTE oranı	4 (%0.2)	33 (%2.0)	<0.001	6 (%0.6)	49 (%5.1)	<0.001	9 (%1.0)	24 (%2.6)	0.01
Semptomatik VTE	6 (%0.4)	11 (%0.7)		3 (%0.4)	15 (%1.7)		8 (%1.0)	24 (%2.7)	
Majör kanamalar	6 (%0.3)	2 (%0.1)		1 (%0.1)	1 (%0.1)		7 (%0.6)	6 (%0.5)	

Faz III çalışmalarının toplu sonuçlarının analizi, günde tek doz 40 mg enoksaparin ile karşılaştırıldığında, günde tek doz 10 mg XARELTO ile total VTO, majör VTO ve semptomatik VTO'daki düşüşle ilgili tekil çalışmalardan elde edilen verileri doğrulamıştır.

Özel hasta grupları:

Etnik farklılıklar: bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler

Yaşlılar: bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler

Cinsiyet: bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler

Değişik kilo kategorileri: bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler

Karaciğer yetmezliği: bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler

Böbrek yetmezliği: bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler

QTc üzerindeki etkiler:

50 yaşın üzerinde sağlıklı erkek ve kadınlarda QTc uzatıcı etkiler gözlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim ve biyoyararlanım:

Rivaroksabanın mutlak biyoyararlanımı 10 mg doz için yüksektir (%80-%100)- Tablet alımından sonra rivaroksaban hızla emilir ve maksimum konsantrasyonlar (Cmaks) 2-4 saatte görülür.

Yiyeceklerle birlikte alınması, 10 mg dozda rivaroksabanın EAA ya da Cmaks değerlerini etkilemez. XARELTO 10 mg yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Rivaroksaban farmakokinetiğindeki değişkenlik, ilaç temasındaki değişkenliğin yüksek (%70) olduğu ameliyat günü ve bir sonraki gün dışında, bireyler arası % 30-40 değişkenlik (%CV) ile orta derecededir.

Dağılım:

İnsanlarda plazma proteinlerine bağlanma yaklaşık % 92 - % 95 ile yüksek orandadır ve serum albumini temel bağlayıcı bileşendir. Dağılım hacmi yaklaşık 50 L ile orta düzeydedir.

Biyotransformasyon ve Eliminasyon:

Uygulanan rivaroksaban dozunun yaklaşık 2/3'ü metabolik degradasyona uğrar ve daha sonra bunun yarısı renal, diğer yarısı da fekal yoldan elimine edilir. Uygulanan dozun kalan 1/3'ü, başlıca aktif renal sekresyon yoluyla olmak üzere, direkt renal ekskresyona uğrar ve idrarda değişmemiş etkin madde şeklinde bulunur.

Rivaroksaban, CYP 3A4, CYP 2J2 ve CYP'den bağımsız mekanizmalarla metabolize edilir. Morfolinonun oksidatif degradasyonu ve amid bağlarının hidrolizi majör biyotransformasyon alanlarıdır. *In vitro* araştırmalara dayanarak, rivaroksaban P-gp (P-glikoprotein) ve Bcrp (meme kanseri direnç proteini) taşıyıcı proteinlerinin bir substratıdır.

Değişmemiş rivaroksaban insan plazmasındaki en önemli bileşiktir, dolaşımında majör ya da aktif metaboliti bulunmaz. Yaklaşık 10 l/saat'lik sistemik klerensi ile rivaroksaban düşük klerensli bir ilaç olarak sınıflandırılabilir. Rivaroksabanın plazmadan eliminasyonu genç bireylerde 5-9 saatlik, yaşlılarda 11-13 saatlik terminal yarılanma ömrü ile gerçekleşir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Rivaroksabanın farmakokinetiği günde birkez uygulanan 15 mg'lık dozuna kadar doğrusaldır. Daha yüksek dozlarda rivaroksaban, artan dozla azalan emilim oranı ve azalmış biyoyararlanımın görüldüğü çözünmeyle sınırlı emilim gösterir. Bu durum tokluk durumuna kıyasla aç karnına daha belirgindir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar

Yaşlı hastalar, temel olarak düşük total ve renal klerense (belirgin) bağlı olarak yaklaşık 1,5 kat yüksek ortalama EAA değerleri ile genç hastalardan daha yüksek plazma konsantrasyonları sergilerler (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Cinsiyet

Erkek ve kadın hastalar arasında farmakokinetik özelliklerde klinik olarak belirgin farklılıklar yoktur (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Farklı kilo kategorileri:

Vücut ağırlığındaki uç noktaların (<50 kg vs >120 kg) rivaroksaban plazma konsantrasyonları üzerinde sadece küçük bir etkisi vardır (%25'ten daha az) (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Çocuklar ve ergenler:

Bu hasta grubu için veri mevcut değildir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Etnik farklılıklar:

Beyaz, Afrikalı-Amerikalı, Latin kökenli, Japon ya da Çinli hastalar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik ile ilgili klinik olarak belirgin etnik farklılıklar gözlenmemiştir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin rivaroksaban farmakokinetiği üzerindeki etkisi, klinik geliştirme programında standart bir prosedür olan, Child Pugh sınıflaması temelinde kategorize edilmiş hastalarda incelenmiştir. Child Pugh sınıflamasının orijinal amacı, başlıca siroz olmak üzere, kronik karaciğer hastalığındaki prognozun değerlendirilmesidir. Antikoagülasyon düşünülen hastalarda karaciğer yetmezliğinin kritik yönü, karaciğerde normal koagülasyon faktörlerinin sentezindeki azalmadır. Bu özellik, Child Pugh sınıflama sistemini oluşturan beş klinik/biyokimyasal ölçümün yalnızca biriyle izlenebildiği için, hastalardaki kanama riski bu sınıflama şemasıyla net bir şekilde korele olmayabilir. Hastaları bir antikoagülan ile tedavi etme kararı bu nedenle, Child Pugh sınıflamasından bağımsız olarak yapılmalıdır. XARELTO klinik olarak belirgin kanama riskine neden olan koagülopati ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.

Hafif karaciğer yetmezliği olan siroz hastaları (Child Pugh A), rivaroksaban farmakokinetiğinde neredeyse sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılacak kadar minör

değişiklikler gösterir (Rivaroksaban EAA'sında ortalamada 1.2 kat artış). Bu gruplar arasında farmakodinamik özelliklerde belirgin farklılık gözlenmemiştir.

Orta derece karaciğer yetmezliği olan siroz hastalarında (Child Pugh B), rivaroksaban ortalama EAA'sı ciddi karaciğer hasarını gösteren anlamlı düzeyde bozulmuş ilaç klerensine bağlı olarak, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında 2,3 kat artmıştır. Bağlanmamış EAA 2,6 kat artmıştır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır. Faktör Xa aktivitesinin inhibisyonu sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında 2,6 kat artmıştır; PTZ uzaması benzer şekilde 2,1 kat artmıştır. Global pıhtılaşma testi PTZ, karaciğerde sentezlenen koagülasyon faktörleri VII, X, V, II ve I'den oluşan ekstrinsik yolu değerlendirir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar rivaroksabana daha duyarlıdır; bu durum konsantrasyon ile PTZ arasında daha dik bir FD/FK bağıntısı ile sonuçlanır. Child Pugh C hastalarında veri mevcut değildir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.3 Kontrendikasyonlar).

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi (CrC) ölçümü yoluyla değerlendirilen renal fonksiyonda azalmayla ters oranlı olarak, rivaroksaban maruziyetinde artış vardır.

Hafif (CrC 80-50 mL/dk), orta (CrC <50-30 mL/dk) ya da ciddi (CrC <30-15 mL/dk) renal yetmezliği olan bireylerde, rivaroksaban plazma konsantrasyonları (EAA) sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sırasıyla 1.4, 1.5 ve 1.6 kat artmıştır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Farmakodinamik etkilerde karşılık gelen artışlar daha belirgindir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hafif, orta ya da ciddi böbrek yetmezliği olan bireylerde, faktör Xa aktivitesinin genel inhibisyonu sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sırasıyla 1.5, 1.9 ve 2.0 kat artmıştır; PTZ uzaması benzer şekilde sırasıyla 1.3, 2.2 ve 2.4 kat artmıştır.

CrC <15 ml/dak olan hastalar için veri bulunmamaktadır.

CrC <15 ml/dak olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. XARELTO kreatinin klerensi 15-30 ml/dak olan ciddi böbrek yetmezliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Altta yatan hastalığa bağlı olarak, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar hem artmış kanama hem de artmış tromboz riski altındadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farmakolojik etki mekanizmasındaki artmış aktiviteyle ilgili etkiler hariç (kanamalar), güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarına dayalı klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike içermemektedir.

Rivaroksabanın klinik dışı güvenlilik değerlendirmesi konvansiyonel ve uygun güvenlilik farmakolojisi, tekli ve tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, fototoksisite ve üreme toksisitesi çalışmaları ile test edilmiştir.

Güvenlilik farmakolojisi:

Kardiyovasküler, solunum ve santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonları etkilenmemiştir. Pro-aritmik potansiyel gözlenmemiştir.

Gastrointestinal motilite, karaciğer fonksiyonu, böbrek fonksiyonu ve kandaki glukoz değeri üzerinde klinik olarak anlamlı etkiler gözlenmemiştir.

Akut ve tekrarlı-doz toksisitesi:

Rivaroksaban fareler ve sıçanlarda düşük akut toksisite göstermiştir.

Rivaroksaban, sıçanlarda 6 aya kadar ve köpeklerde 12 aya kadar tekrarlı doz çalışmalarında test edilmiştir. Farmakolojik etki mekanizmasına dayanarak, pıhtılaşma zamanı üzerindeki etkilerine bağlı bir NOEL (no observable effect level) belirlenmemiştir. Sıçanlar ve köpeklerde vücut ağırlığı kazanımında hafif azalmanın dışındaki tüm advers bulgular, bileşenin farmakolojik etki mekanizması ile ilişkilendirilebilmiştir. Köpeklerdeki çok yüksek dozlarda ciddi spontan kanamalar gözlenmiştir. Kronik maruz kalım sonrası NOAEL (no observed adverse effect level), sıçanlarda 12.5 mg/kg, köpeklerde ise 5 mg/kg'dır.

Karsinogenisite:

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Üreme toksikolojisi:

Geliştirme toksisite çalışmalarında rivaroksaban, insanlarda kullanılan terapötik dozun 38-katı (sıçanlarda) ve 89-katı (tavşanlar) üzerindeki maruz kalma değerlerinde test edilmiştir. Egzajere farmakodinamik etkilerine bağlı olarak, toksikolojik profil başlıca maternal toksisite ile karakterize edilir. Test edilen en yüksek doza kadar temel bir teratojenik potansiyel belirlenmemiştir (bkz.4.6 Gebelik ve laktasyon).

Rivaroksabanla ilişkili [¹⁴C] radyoaktivitesi sıçanlarda plasental bariyeri geçmiştir. Fetal organ ve dokuların hiçbirinde maksimum konsantrasyon ya da EAA değerinin üzerinde bir maruz kalma, maternal kan maruz kalımını aşmamıştır. Fetüste EAA (0-24) temelindeki ortalama maruz kalım, maternal kandaki değer yaklaşık %20'sine ulaşmıştır. Meme bezlerinde yaklaşık kandakine eşdeğer bir EAA değeri vardır, bu da radyoaktivitenin süte geçtiğini gösterir (bkz.4.6 Gebelik ve laktasyon).

Rivaroksaban 200 mg/kg'a kadar erkek ya da dişi fertilitesi üzerinde etki göstermemiştir (bkz.4.6 Gebelik ve laktasyon).

Laktasyon:

[¹⁴C] işaretli rivaroksaban 3mg/kg vücut ağırlığı tek oral dozda emziren Wistar sıçanlarına (doğum sonrası 8 ila 10. günde) oral olarak uygulanmıştır.

Uygulanan doza göre düşük seviyede rivaroksabanla ilişkili [¹⁴C] radyoaktivite emziren sıçanların sütüne geçmiştir. Süte geçen radyoaktivite miktarının, uygulamadan 32 saat sonraki maternal dozun %2.12'si olması tahmin edilmektedir (bkz.4.6 Gebelik ve laktasyon).

Genotoksisite

Bakteride bir gen mutasyonu testi (Ames-testi), kromozomal bozukluklar için bir *in-vitro* test ya da *in vivo* bir mikronukleus testinde herhangi bir genotoksisite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Mikrokrystalimsi selüloz
- Kroskarmelloz sodyum
- Hipromelloz 5 cP
- Laktoz monohidrat
- Magnezyum stearat
- Sodyum lauril sülfat
- Kırmızı demir oksit (E172)
- Hipromelloz 15 cP
- Makrogol 3350
- Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PP/Aluminyum folyo blister ambalaj.

5, 10, 30 ve 100 tabletlik kutularda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53 34770 Ümraniye-İstanbul

Tel: 0216 528 36 00

Faks: 0216 528 36 12

8. RUHSAT NUMARASI

131/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03/06/2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-