

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XARELTO® 2.5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rivaroksaban 2.5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 35.70 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde BAYER logosu, diğer yüzünde 2.5 ve bir üçgen baskısı bulunan açık sarı, yuvarlak, bikonveks, 6 mm çapında ve 9 mm eğrilik yarıçapında film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

XARELTO, tek başına asetilsalisilik asit (ASA) ya da ASA ile birlikte tienopiridinler (klopidogrel veya tiklopidin) ile kombinasyon şeklinde, akut koroner sendrom (AKS) (ST elevasyonsuz ya da ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ya da unstabil angina) sonrası hastalarda kardiyovasküler (KV) ölüm, miyokard infarktüsü (MI) ve stent trombozunun önlenmesinde endikedir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji ve uygulama sıklığı

Oral kullanım içindir.

AKS sonrası önerilen doz, günde iki kez 2.5 mg XARELTO tablettir. XARELTO alan hastalar ayrıca 75-100 mg/gün ASA dozu ya da 75 mg/gün klopidogrel veya standart günlük tiklopidin dozuna ek olarak 75-100 mg/gün ASA dozu almalıdır.

Uygulama süresi

Tedavi, düzenli olarak hasta bazında değerlendirilmeli; iskemik olay riski kanama riski karşısında tartılmalıdır. 24 aya kadar olan deneyimler sınırlı olduğundan, tedavinin 12 aydan uzun süreyle devam ettirilmesi hasta bazında değerlendirilmelidir.

AKS sonrası hastalar kardiyovasküler olaylar açısından risk altında olmaya devam ederler. Bu nedenle uzatılmış tedavi bu hastalar için faydalı olabilir.

Uygulama şekli

Oral olarak günde iki kez XARELTO 2.5 mg tablet alınmalıdır.

XARELTO yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir.

XARELTO 2.5 mg ile tedaviye, AKS olay indeksinin (revaskülarizasyon prosedürleri

dahil) stabilizasyonundan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. XARELTO, hastanın hastaneye kabulünden en erken 24 saat sonra başlatılmalıdır. XARELTO 2.5 mg tedavisi, parenteral antikoagülasyon tedavisinin normalde kesileceği zaman başlatılmalıdır. Eğer bir doz unutulursa, hasta bir sonraki XARELTO dozunu alacağı saatte her zamanki önerilen dozunu almaya devam etmelidir.

Tedavinin Vitamin K Antagonistlerinden (VKA) XARELTO'ya değiştirilmesi

VKA tedavisi gören hastalarda tedavinin XARELTO'ya değiştirilmesinde, XARELTO alınmasının ardından Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR) değerleri yalancı yükselme gösterecektir. INR, XARELTO'nun antikoagülan aktivitesinin ölçümü için geçerli bir ölçüm değildir ve bu nedenle kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Tedavinin XARELTO'dan Vitamin K antagonistlerine (VKA) değiştirilmesi

XARELTO tedavisinden VKA tedavisine geçiş sırasında yetersiz antikoagülasyon olasılığı mevcuttur. Alternatif herhangi bir antikoagülana geçişte sürekli ve yeterli antikoagülasyon sağlanmalıdır. XARELTO'nun INR yükselmesine katkıda bulunabileceğine de dikkat edilmelidir.

XARELTO tedavisinden VKA tedavisine geçiş yapılan hastalarda $INR \geq 2.0$ olana dek VKA eşzamanlı olarak verilmelidir. Değişim periyodunun ilk iki gününde uygulanan standart VKA dozu ardından VKA dozu, INR testine göre ayarlanmalıdır. Hastalar XARELTO ve VKA kullanırken INR 24 saatten önce test edilmemelidir (önceki dozdan sonra ve sonraki XARELTO dozundan önce). XARELTO'nun kesilmesinin ardından son dozdan 24 saat sonra INR testi güvenilir biçimde yapılabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Tedavinin parenteral antikoagülanlardan XARELTO'ya değiştirilmesi

Parenteral antikoagülan ile tedavi edilen hastalarda XARELTO tedavisine parenteral ilacın (örn. düşük molekül ağırlıklı heparin [DMAH]) bir sonraki dozundan 0-2 saat önce ya da sürekli uygulanan parenteral ilacın (örn. intravenöz fraksiyone olmayan heparin) kesilme zamanında başlanır.

Tedavinin XARELTO'dan parenteral antikoagülanlara değiştirilmesi

XARELTO kesilir ve sonraki XARELTO dozu zamanında parenteral antikoagülanın ilk dozu uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif (kreatinin klerensi ($CrC < 80-50$ ml/dak) ve orta ($CrC < 50-30$ ml/dak) derecede böbrek yetmezliği olan hastalara XARELTO uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 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. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

XARELTO, Child Pugh B ve C derecesinde sirozu olan hastalar dahil olmak üzere koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve 5.2 Farmakokinetik özellikler). Diğer karaciğer hastalıkları olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçüklerde güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir. Bu konuda veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, 18 yaşından küçüklerde XARELTO kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Diğer:

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

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

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

4.3 Kontrendikasyonlar

XARELTO aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Rivaroksabana ya da tablet içeriğindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. bölüm 6. Farmasötik özellikler),
- Klinik olarak anlamlı aktif kanaması olan hastalarda (ör. intrakraniyal kanama, gastrointestinal kanama),
- Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazm varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya omurilik yaralanmaları, yeni geçirilmiş beyin, omurilik veya oftalmoloji ameliyatı, yakın zamanda gelişmiş olan intrakraniyal kanama, bilinen veya şüphelenilen özefagus varisleri, arteriyovenöz, malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal ya da intraserebral vasküler anomaliler gibi majör kanama bakımından anlamlı risk teşkil eden lezyon veya durumlar.
- Kalıcı bir santral venöz veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda fraksiyone olmayan heparin (UFH) kullanılan durumlar veya XARELTO'dan başka bir tedaviye ya da başka bir tedaviden XARELTO'ya geçiş yapılan koşullar (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli) hariç olmak üzere, herhangi bir diğer

antikoagülan ilaçla [örn. UFH, düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin vb.), heparin türevleri (fondaparinux vb.) oral antikoagülanlar (varfarin, apiksaban, dabigatran vb.)] eşzamanlı tedavi.

- Önceden inme veya geçici iskemik atak (TİA) geçirmiş olan hastalarda AKS tedavisi için antiplatelet tedavisiyle eşzamanlı tedavi, (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- Child Pugh B ve C'li sirotik hastalar dahil olmak üzere koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riskiyle ilişkili hepatik hastalık (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).
- Gebelik ve emzirme döneminde (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eşzamanlı tedavi:

Azol antimikotikler (ör. ketokonazol) ya da insan immün yetmezlik virüsü (HIV) proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) ile sistemik tedavi gören hastalarda eş zamanlı olarak XARELTO önerilmemektedir. Bu ilaçlar hem CYP 3A4'ün, hem de P-glikoprotein (P-gp) güçlü inhibitörleridir. Bu nedenle, bu ilaçlar rivaroksaban plazma konsantrasyonunu klinik olarak önemli derecede (ortalama 2.6 kat) arttırabilir; bu da kanama riskinde yükselmeye yol açabilir.

Bununla birlikte orta dereceli CYP 3A4 inhibitörü olan azol antimikotik flukonazol rivaroksaban maruziyeti üzerinde daha az etkilidir ve eşzamanlı kullanılabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Böbrek yetmezliği:

XARELTO, orta derecede böbrek yetmezliği olan ($CrC < 50-30$ ml/dak) ve eşzamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını arttıran ilaçlar almakta olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda rivaroksaban plazma düzeyleri, kanama riskinde artışa yol açabilecek şekilde anlamlı derecede (ortalama 1.6 kat) yükselebilir. Altta yatan hastalığa bağlı olarak, bu hastaların hem kanama, hem de tromboz riski artmıştır. Kısıtlı klinik veriler nedeniyle XARELTO, $CrC < 30-15$ 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. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler ve bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Ciddi böbrek yetmezliği olan ya da kanama riski yüksek hastalar ve azol-antimikotikler veya HIV proteaz inhibitörleri ile eş-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.

Önceden inme ya da geçici iskemik atak (TİA) geçirmiş hastalar:

Önceden inme veya TİA geçirmiş olan hastalarda AKS tedavisi için XARELTO 2.5 mg kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Önceden inme veya GİA geçirmiş olup AKS gelişen az sayıda hastayla çalışılmış olmakla birlikte, mevcut sınırlı etkililik verileri bu hastaların tedaviden fayda görmeyeceğine işaret etmektedir.

Kanama riski:

XARELTO, diğer antitrombotikler gibi, kanama riskinin arttığı aşağıdaki durumlarda önerilmemektedir:

- Konjenital ya da edinilmiş kanama bozuklukları
- Kontrolsüz ciddi arteriyel hipertansiyon
- Aktif ülseratif gastrointestinal hastalık
- Vasküler retinopati
- Bronşiektazi ya da pulmoner kanama öyküsü

Aşağıdaki AKS hastalarında dikkatli kullanılmalıdır:

- 75 yaş üstünde olan AKS hastalarında, tek başına ASA veya ASA + klopidogrel veya tiklopidin ile eşzamanlı uygulandığında,
- vücut ağırlığı düşük olan (60 kg'den az) AKS hastalarında, tek başına ASA veya ASA + klopidogrel veya tiklopidin ile eşzamanlı uygulandığında.

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.

AKS sonrasında XARELTO ve ASA ya da XARELTO ve ASA ile birlikte klopidogrel/tiklopidin ile tedavi edilen hastalar; ancak beklenen faydanın kanama riskinden fazla olması durumunda kronik olarak alınan NSAİİ'leri eşzamanlı kullanabilir. Ülseratif gastrointestinal hastalık riski olan hastalar için uygun profilaktik tedavi göz önünde bulundurulabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

Ameliyat ve müdahaleler:

İnvaziv bir işlem ya da cerrahi müdahale gerektiğinde, mümkünse ve hekimin klinik değerlendirmesine bağlı olarak XARELTO 2.5 mg'ın kullanımı müdahaleden en az 12 saat önce sonlandırılmalıdır. Eğer bir hastaya elektif cerrahi operasyon uygulanacaksa ve antitrombosit etki istenmiyorsa, trombosit agregasyon inhibitörleri uygun şekilde kesilmelidir. İşlem geciktirilemiyorsa, müdahalenin aciliyetine karşı kanama riskindeki artış değerlendirilmelidir.

Klinik durum izin veriyorsa ve yeterli hemostaz sağlanmışsa invaziv işlem ya da cerrahi müdahaleden hemen sonra XARELTO yeniden başlatılmalıdır (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler/Biyotransformasyon ve eliminasyon).

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 indüklemeyiz.

Rivaroksaban üzerindeki 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 C_{maks} '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 C_{maks} '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. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 C_{maks} 'ında 1.4 kat artışa yol açar. EAA ve C_{maks} 'ın normal değişkenlik boyutlarına yakın olan bu artışın klinik önem taşımadığı kabul edilmektedir.

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

Orta derece kuvvetli CYP 3A4 inhibitörü olarak değerlendirilen flukonazol (günde bir kez 400 mg), ortalama rivaroksaban EAA değerinde 1.4 kat, ortalama C_{maks} değerinde ise 1.3 kat artışa neden olmuştur. Bu artış EAA ve C_{maks} değerlerinin normal değişkenlik sınırları içindedir ve klinik olarak önemli olmadığı düşünülmektedir.

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 diğer 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.

Günde iki kez XARELTO 2.5 mg ile tedavi edilen AKS hastalarında güçlü CYP 3A4 indükleyicileri dikkatli kullanılmalıdır.

Farmakodinamik etkileşimler:

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

Klopidogrel (300 mg yükleme dozu, ardından 75 mg idame dozu) (XARELTO 15 mg ile) 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. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

XARELTO (15 mg) 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. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tedavinin varfarinden (INR 2.0 - 3.0) XARELTO'ya (20 mg) ya da XARELTO'dan (20 mg) varfarine (INR 2.0 - 3.0) değiştirilmesi PTZ/INR (Neoplastin) testinde beklenenden fazla artışa (12'ye varan INR değerleri gözlenebilir) yol açmıştır; aPTT, Faktör Xa (Fxa) aktivite inhibisyonu ve endojen trombin potansiyeli ise aditif olmuştur.

Değişim periyodu sırasında XARELTO'nun farmakodinamik etkileri test edilmek istendiğinde, anti-faktör Xa aktivitesi, PiCT (Prothrombinase-induced Clotting Time) ve HepTest® kullanılabilir; bu testler varfarinden etkilenmez. Varfarin kesildikten sonra 4. günden itibaren tüm testler (PT, aPTT, FXa aktivitesinin inhibisyonu ve ETP [Endojen Trombin Potansiyeli] dahil) yalnızca XARELTO etkisini yansıtır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama yöntemi).

Değişim periyodu sırasında varfarinin farmakodinamik etkileri test edilmek istendiğinde, rivaroksaban C_{vadi} (önceki rivaroksaban dozundan 24 saat sonra) değerinde INR ölçümü yapılabilir; bu nokta bu testin rivaroksabandan en az etkilendiği noktadır. Varfarin ve XARELTO arasında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

Gıda ve süt ürünleri:

XARELTO 2.5 mg gıdalarla birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Herhangi bir etkileşimi bulunmayan ilaçlar:

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

Proton pompa inhibitörü omeprazol, 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 ASA 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, HepTest®) etkilenmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi: C'dir.

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

Gebe kadınlarda XARELTO'nun güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda XARELTO'nun güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir.

Sıçanlar ve tavşanlarda rivaroksaban, farmakolojik etki mekanizmasına bağlı plasental değişiklikler ile birlikte (örn. hemorajik komplikasyonlar), üreme toksisitesine yol açan belirgin maternal toksisite göstermiştir. Herhangi bir primer teratojenik potansiyel bulunmamıştır. İntrinsek kanama riski ve rivaroksabanın plasentaya geçtiği yönündeki veriler nedeniyle XARELTO gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Laktasyon dönemi:

Emziren kadınlarda XARELTO'nun güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir. Sıçanlarda rivaroksaban anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle XARELTO sadece emzirme sonlandırıldıktan sonra uygulanabilir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Üreme yeteneği / Fertilite:

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Senkop ve baş dönmesi bildirilmiştir ve araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu advers reaksiyonların görüldüğü hastalar araç ya da makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

4.8.1 Güvenlilik Profilinin Özeti

XARELTO'nun güvenliliği majör alt ekstremitelerle ilgili ortopedik ameliyat (total kalça replasmanı ya da total diz replasmanı) geçiren ve 39 güne kadar olan süreyle 10 mg rivaroksaban tedavisi uygulanan 6097 hastanın dahil olduğu dört faz III çalışmasında, medikal olarak tedavi edilmesi gereken hastaneye yatırılmış 3997 hastada ve 3 hafta süreyle günde iki kez 15 mg XARELTO ardından günde tek doz 20 mg ya da 21 aya kadar

günlük 20 mg ile tedavi edilen 2194 hastanın katıldığı iki faz III VTE tedavisi çalışmasında değerlendirilmiştir.

Ek olarak XARELTO'nun güvenliliği, en az bir doz XARELTO ile tedavi edilen non-valvüler atrial fibrilasyonu olan 7750 hastanın dahil olduğu iki faz III çalışmasında ve bu çalışmaların yanı sıra ASA ya da ASA ile birlikte klopidogrel veya tiklopidine ek olarak en az bir doz 2.5 mg (b.i.d.) ya da 5 mg (b.i.d.) XARELTO almış 10225 AKS hastasında değerlendirilmiştir.

En az bir doz rivaroksaban almış olan hastaların toplam %66'sı tedavi ile ortaya çıkan advers olay bildirmiştir. Advers olay gözlenen hastaların yaklaşık %24'ünde araştırmacı tarafından olayların tedavi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Kalça ya da diz replasmanı ameliyatı geçiren ve 10 mg XARELTO ile tedavi edilen hastaların ve medikal olarak tedavi edilmesi gereken hastaneye yatırılmış hastaların sırasıyla yaklaşık %6.8'inde ve %8.8'inde kanama ve sırasıyla yaklaşık %5.9'unda ve %2.1'inde anemi ortaya çıkmıştır. Günde iki kez 15 mg ardından günde tek doz 20 mg XARELTO ile derin ven trombozu (DVT) tedavisi yapılan hastalarda ya da günde tek doz 20 mg XARELTO ile rekürren DVT ve pulmoner emboli (PE) koruması yapılan hastalarda kanama olayı oranı yaklaşık %22.7 ve anemi olayı oranı yaklaşık %1.8 olmuştur. İnme ve sistemik emboli önlenmesi için tedavi edilen hastalarda her tip ve şiddetteki kanama oranı 28/100 hasta yılı ve anemi oranı 2.5/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir. AKS sonrası KV ölüm ve MI'ın önlenmesi için tedavi edilen hastalarda her tip ve şiddetteki kanama oranı 22/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir. Anemi oranı 1.4/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir.

Farmakolojik etki şekline bağlı olarak, XARELTO posthemorajik anemi ile sonuçlanabilecek, herhangi bir doku ve organda gelişebilecek açık ya da gizli kanama riskinde artışla ilişkili olabilir. 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. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Belirti, semptom ve şiddet (ölümcül sonuç dahil) kanama ve/veya aneminin yerleşimi ve derecesine göre değişir (bkz. bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

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 anjina pectoris gibi kardiyak iskemi semptomları gözlenmiştir.

XARELTO ile kompartman sendromu ve hipoperfüzyon nedeniyle renal yetmezlik gibi şiddetli kanamaya bağlı gelişen komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, antikoagülan kullanan her hasta değerlendirilirken hemoraji olasılığı düşünülmelidir.

XARELTO kullanımında bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları aşağıda özetlenmiştir. İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır. Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$) ve bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

Faz III çalışmalarındaki (RECORD 1-4, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN EXTENSION, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS Çalışmaları havuzu) hastalarda bildirilen, tedaviye bağlı aniden ortaya çıkan tüm advers ilaç reaksiyonları

Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları

Yaygın: Anemi (ilgili laboratuvar parametreleri dahil)
Yaygın olmayan: Trombositemi (trombosit sayısı artışı dahil)^A

Bağışıklık Sistemi Hastalıkları

Yaygın olmayan: Allerjik reaksiyon, allerjik dermatit

Sinir Sistemi Hastalıkları

Yaygın: Baę dönmesi, bağ ağrısı,
Yaygın olmayan: Serebral ve intrakranial kanama, senkop

Göz Hastalıkları

Yaygın: Gözde kanama (Konjunktival kanama dahil)

Kardiyak Hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Vasküler Hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, hematom

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis, hemoptizi

Gastrointestinal Hastalıklar

Yaygın: Gastrointestinal sistem kanaması (jinjival ve rektal kanama dahil), abdominal ve gastrointestinal ağrı, dispepsi, bulantı, konstipasyon^A, diyare, kusma^A
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Hepatobiliyer Hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatik fonksiyon anormallięi
Seyrek: Sarılık

Deri ve Derialtı Dokusu Hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı (nadiren jeneralize kaşıntı dahil), döküntü, ekimoz, deri ve derialtında kanama
Yaygın olmayan: Ürtiker

Kas-İskelet Bozuklukları, Baę Dokusu ve Kemik Hastalıkları

Yaygın: Ekstremitte ağrısı^A
Yaygın olmayan: Hemartroz
Seyrek: Kas kanaması
Bilinmeyen: Kanamaya sekonder kompartman sendromu

Böbrek ve İdrar Hastalıkları

Yaygın: Ürogenital sistem kanaması (hematüri ve menoraji dahil^B), renal bozukluk (kan kreatinin artışı, kan üre artışı dahil)^A
Bilinmeyen: Böbrek yetmezliği/hipoperfüzyona neden olmaya yetecek ölçüde kanamaya sekonder akut böbrek yetmezliği

Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar

Yaygın: Ateş^A, periferik ödem, genel güç ve enerjide azalma (yorgunluk ve asteni dahil)
Yaygın olmayan: İyi hissetmeme (malezi dahil),
Seyrek: lokalize ödem^A

Araştırmalar

Yaygın: Transaminaz artışı

Yaygın olmayan: Kan bilirubin artışı, alkalen fosfataz artışı^A, LDH artışı^A, lipaz artışı^A, amilaz artışı^A, GGT artışı^A

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), kontüzyon, yara yeri sızıntısı^A

Seyrek: Vasküler psödoanevrizma^C

^A: Özellikle majör ortopedik cerrahi sonrasında gözlenmiştir

^B: VTE tedavisinde <55 yaş kadınlarda çok yaygın olarak gözlenmiştir

^C: AKS sonrası önlem tedavisinde (perkütan girişimin ardından) yaygın olmayan olarak gözlenmiştir.

ADR terimleri MedDRA versiyon 13.0 ile uyumludur

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kanama komplikasyonu ya da diğer advers reaksiyonlar olmaksızın 600 mg'a kadar nadir doz aşımı olguları bildirilmiştir. Sınırlı emilim nedeniyle ≥ 50 mg supratherapötik dozlarda ortalama plazma maruziyetinde tavan etkisi beklenir.

Rivaroksabanın farmakolojik etkisini antagonize eden spesifik bir antidot bulunmamaktadır. XARELTO doz aşımı durumunda emilimi azaltmak için aktif kömür kullanımı düşünülebilir. Plazma proteinlerine bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle rivaroksabanın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

Rivaroksaban kullanan bir hastada kanama meydana gelirse, bir sonraki doz verilmemeli ya da uygun ise tedavi kesilmelidir. Rivaroksabanın yarı ömrü yaklaşık 5-13 saattir. Tedavi kanamanın şiddetine ve yerine göre uygulanmalıdır. Gerektiğinde mekanik kompresyon (örn. şiddetli epistaksis olgusunda), kanama kontrolü işlemleri ile birlikte cerrahi hemostaz, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünleri (anemi ya da koagülopatiyeye göre kırmızı kan hücresi, taze donmuş plazma) ya da trombosit gibi uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Kanama yukarıdaki önlemlerle kontrol edilemediğinde protrombin kompleks konsantratu (PCC), aktive protrombin kompleks konsantratu (APCC) ya da rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi özgün prokoagülan geri döndürücü ilaç kullanılması düşünülmelidir. Bununla birlikte, bugün için, bu ilaçların rivaroksaban alan kişilerde kullanımına dair klinik tecrübe oldukça kısıtlıdır.

Protamin sülfat ve K vitamininin rivaroksabanın antikoagülan aktivitesini etkilemesi beklenmez.

XARELTO kullanan hastalarda antifibrinolitik ilaçlarla (traneksamik asit, aminokaproik asit) ilişkili deneyim yoktur. Ayrıca XARELTO kullanan hastalarda sistemik hemostatikler (desmopresin ve aprotinin) ile ilgili olarak yarar açısından bilimsel bir gerekçe ya da deneyim de 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 (FXa) inhibitörüdür.

Faktör X'in, FXa'ya 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 FXa aktivitesinin doza bağımlı şekilde inhibe olduğu gözlenmiştir.

Farmakodinamik etkiler:

İnsanlarda FXa aktivitesinin doza bağımlı şekilde inhibe olduğu gözlenmiştir. Eğer testte Neoplastin® kullanılırsa, PTZ, plazma konsantrasyonları (r değeri 0,98'e eşit) ile yakın ilişkili olarak doza bağımlı şekilde rivaroksabandan etkilenir. Diğer reaktifler farklı sonuçlar sağlayacaktır. 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.

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 etkililik ve güvenlilik:

Rivaroksaban klinik programı, yakın dönemde AKS (ST-elevasyonlu miyokard infarktüsü [STEMI], ST-elevasyonsuz miyokard infarktüsü [NSTEMI] ya da unstabil angina [UA]) geçirmiş bireylerde KV ölüm, MI ya da inmenin önlenmesinde XARELTO'nun etkililiğini göstermek için tasarlanmıştır. Daha önce inme ya da TIA geçirmiş birkaç hasta bu programa dahil edilmiştir. Daha önce inme ya da TIA geçirmiş hastalardan elde edilen kısıtlı veriler, ASA ya da ASA ile birlikte klopidogrel/tiklopidin ile kombinasyon şeklinde kullanılan XARELTO 2.5 mg'ın (b.i.d.) bu hastalarda yeterli etkililiği sağladığını desteklemektedir. Pivotal çift kör ATLAS AKS 2 TIMI 51 çalışmasında yer alan 15526 hasta 3 tedavi grubundan birine 1:1:1 oranında randomize edilmiştir: oral olarak günde iki kez XARELTO 2.5 mg grubu, oral olarak günde iki kez XARELTO 5 mg grubu ya da günde iki kez plasebo grubu. Medyan tedavi süresi 13 ay ve genel tedavi süresi yaklaşık olarak 3 yıla kadardır.

Hastaların %93.2'si eşzamanlı olarak ASA ile birlikte tienopiridin tedavisi ve %6.8'i yalnızca ASA almıştır.

İkili antitrombosit tedavisi gören hastaların %98.8'i klopidogrel, %0.9'u tiklopidin ve %0.3'ü prasugrel almıştır.

XARELTO, plasebo ile karşılaştırıldığında KV ölüm, MI ya da inmenin primer birleşik sonlanım noktasını anlamlı oranda azaltmıştır. Ek olarak; ilk sekonder sonlanım noktası (tüm nedenlerden ölüm, MI ya da inme) anlamlı oranda azalmıştır (bkz. Tablo 1). Konjestif kalp yetmezliği (KKY) öyküsü olan bireyler rivaroksaban tedavisinden önemli derecede fayda sağlamıştır (bkz. Tablo 1). Bir başka analizde, 2.5 mg b.i.d. (HR: 0.70, %95 CI: 0.51, 0.97) ve 5 mg b.i.d. (HR: 0.70, %95 CI: 0.51, 0.98) gruplarında plasebo ile karşılaştırıldığında stent trombozu insidans oranlarında farklılıklar olduğu gösterilmiştir (bkz. Tablo 1). Temel güvenlilik sonucuna (Koroner arter bypass greft [CABG] ile ilişkili olmayan TIMI [Thrombolysis In Myocardial Infarction] majör kanama olayları) ait insidans oranları, XARELTO ile tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla yüksektir (bkz. Tablo 2); insidans oranları yaşamı tehdit eden kanama olaylarında da aynıdır; fakat ölümcül kanama olayları intravenöz inotropik ilaçlar ile tedavi gerektiren hipotansiyon ve devam eden kanamaya yönelik cerrahi müdahale bileşenleri için XARELTO ve plasebo arasında dengelenmiştir.

Hastalar, hastaneye kabulden en az 24 saat sonra ve 7 güne kadar (ortalama 4.7 gün), AKS olay indeksinin (revaskülarizasyon prosedürleri dahil) stabilizasyonundan sonra mümkün olan en kısa sürede ve parenteral antikoagülasyon tedavisinin normalde kesileceği zaman ilk XARELTO dozunu almıştır.

Günde iki kez 2.5 mg ve günde iki kez 5 mg rivaroksaban rejimlerinin her ikisi de standart antitrombosit tedavinin yanı sıra KV olayların insidansının daha fazla düşürülmesinde de etkili olmuştur. Günde iki kez 2.5 mg rejimi mortaliteyi azaltmıştır ve düşük dozun daha düşük kanama riski oluşturduğuna dair kanıtlar mevcuttur; dolayısıyla AKS sonrası hastalarda kardiyovasküler olayların önlenmesi için tek başına ASA ya da ASA ve tienopiridin ile kombinasyon şeklinde günde iki kez 2.5 mg rivaroksaban kullanılmalıdır.

Tablo 1: Faz III ATLAS TIMI 51'den elde edilen etkililik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	Yakın dönemde AKS geçiren hastalar ^{a)}			
	Tedavi Dozu	XARELTO 2.5 mg oral olarak b.i.d. N=5114 n(%) Tehlike Oranı (%95 CI) P değeri ^{b)}	XARELTO 5 mg oral olarak b.i.d. N=5115 n(%) Tehlike Oranı (%95 CI) P değeri ^{b)}	Kombine N=10229 n(%) Tehlike Oranı (%95 CI) P-değeri ^{b)}
KV ölüm, MI ya da inme*	313 (%6.1) 0.84 (0.72, 0.97) P=0.020	313 (%6.1) 0.85 (0.73, 0.98) P=0.028	626 (%6.1) 0.84 (0.74, 0.96) P=0.008	376 (%7.4)
Tüm nedenlerden	320 (%6.3) 0.83	321 (%6.3) 0.84	641 (%6.3) 0.84	386 (%7.5)

ölüm, MI ya da inme*	(0.72, 0.97) P=0.016	(0.73, 0.98) P=0.025	(0.74, 0.95) P=0.006	
KV ölüm	94 (%1.8) 0.66 (0.51, 0.86) P=0.002**	132 (%2.6) 0.94 (0.75, 1.20) P=0.633	226 (%2.2) 0.80 (0.65, 0.99) P=0.038**	143 (%2.8)
Ölüm	103 (%2.0) 0.68 (0.53, 0.87) P=0.002**	142 (%2.8) 0.95 (0.76, 1.19) P=0.662	245 (%2.4) 0.81 (0.66, 1.00) P=0.044**	153 (%3.0)
MI	205 (%4.0) 0.90 (0.75, 1.09) P=0.270	179 (%3.5) 0.79 (0.65, 0.97) P=0.020**	384 (%3.8) 0.85 (0.72, 1.00) P=0.047**	229 (%4.5)
İnme	46 (%0.9) 1.13 (0.74, 1.73) P=0.562	54 (%1.1) 1.34 (0.90, 2.02) P=0.151	100 (%1.0) 1.24 (0.86, 1.78) P = 0.246	41 (%0.8)
Kalp yetmezliği öyküsü olan hasta alt grubunda KV ölüm, MI ya da inme	59/562 (%10.5) 0.58 (0.42, 0.81) P=0.016**	64/574 (%11.1) 0.61 (0.44, 0.83) P=0.030**	123/1136 (%10.8) 0.59 (0.45, 0.78) P=0.006**	96/558 (%17.2)
STENT trombozu^c	61 (%1.2) 0.70 (0.51, 0.97) P=0.033**	61 (%1.2) 0.70 (0.51, 0.98) P=0.034**	122 (%1.2) 0.70 (0.53, 0.92) P=0.011**	87 (%1.7)

a) modifiye tedaviye niyet popülasyonu

b) vs. plasebo; Log-sıra p-değeri

c) tedaviye niyet toplam popülasyonu

* istatistiksel olarak üstün

** nominal olarak anlamlı

Tablo 2: Faz III ATLAS AKS 2 TIMI 51'den elde edilen güvenlilik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	Yakın dönemde AKS geçiren hastalar ^{a)}			
	XARELTO 2.5 mg oral olarak b.i.d. N=5115 n(%)	XARELTO 5 mg oral olarak b.i.d. N=5110 n(%)	Kombine N=10225 n(%)	Plasebo N=5125 n(%)
Tedavi Dozu				
CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör kanama olayı*	65 (%1.3) 3.46 (2.08, 5.77) P=<0.001	82 (%1.6) 4.47 (2.71, 7.36) P=<0.001	147 (%1.4) 3.96 (2.46, 6.38) P=<0.001	19 (%0.4)
	Tehlike Oranı (%95 CI) P değeri b)	Tehlike Oranı (%95 CI) P değeri b)	Tehlike Oranı (%95 CI) P-değeri b)	

TIMI yaşamı tehdit eden	41 (%0.8)	57 (%1.1)	98 (%1.0)	19 (%0.4)
Ölümcül kanama olayı	6 (%0.1)	15 (%0.3)	21 (%0.2)	9 (%0.2)
Semptomatik intrakraniyal hemoraji	14 (%0.3)	18 (%0.4)	32 (%0.3)	5 (%0.1)
İntravenöz inotropik ilaçlarla tedavi gerektiren hipotansiyon	3 (%0.1)	8 (%0.2)	11 (%0.1)	3 (%0.1)
Devam eden kanama için cerrahi müdahale	7 (%0.1)	6 (%0.1)	13 (%0.1)	9 (%0.2)
48 saatlik dönemde 4 ya da daha fazla kan ünitesi transfüzyonu	19 (%0.4)	29 (%0.6)	48 (%0.5)	6 (%0.1)

a) tedavi ile ortaya çıkan güvenlik analiz seti

b) vs. plasebo; Log-sıra p-değeri

* istatistiksel olarak anlamlı

Özel hasta grupları:

Etnik farklılıklar: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

Yaşlılar: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

Cinsiyet: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

Değişik kilo kategorileri: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

Karaciğer yetmezliği: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

Böbrek yetmezliği: bkz. bölüm 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:

Tablet alınımından sonra rivaroksaban hızla emilir ve C_{maks} 2-4 saatte görülür.

Rivaroksabanın oral emilimi neredeyse tamdır ve oral biyoyararlanımı açlık/tokluk durumundan bağımsız olarak 2.5 mg ve 10 mg tablet dozu için yüksektir (%80-100). Yiyeceklerle birlikte alınması, 10 mg dozda rivaroksabanın EAA ya da C_{maks} değerlerini etkilemez. XARELTO 2.5 mg ve 10 mg tabletler yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Rivaroksaban farmakokinetiğindeki değişkenlik, 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 ve Bcrp 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 bir kez 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. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Cinsiyet

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

Çocuklar ve ergenler:

Çocuklar ve 18 yaşından küçük ergenlerde güvenlilik ve etkililik saptanmamıştır. (bkz. bölüm 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. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği izlenen sirozlu hastalar (Child Pugh A olarak sınıflandırılanlar), rivaroksabanın farmakokinetik özelliklerinde neredeyse uygun sağlıklı kontrol gruplarına benzer düzeyde, yalnızca minör değişiklikler sergilemiştir (ortalama olarak rivaroksaban EAA değerinde 1,2 kat artış). Orta derecede karaciğer yetmezliği izlenen sirozlu hastalarda (Child Pugh B olarak sınıflandırılanlar), rivaroksabanın ortalama EAA değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla 2,3 kat olmak üzere anlamlı derecede artmıştır. Serbest ilaç EAA değeri 2,6 kat artmıştır. Bu hastalarda, orta derecede böbrek yetmezliği hastalarına benzer şekilde, renal eliminasyon da azalmıştır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği izlenen hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

Faktör XA inhibisyonu, orta derecede karaciğer yetmezliği izlenen hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla 2,6 kat artmıştır; PT uzamasında da benzer şekilde 2,1 kat artış gözlenmiştir. Orta derecede karaciğer yetmezliği izlenen hastalar rivaroksabana karşı daha duyarlı olduğundan konsantrasyon ve PT arasında daha dik bir FK/FD ilişkisi söz konusu olmuştur.

XARELTO, Child Pugh B ve C derecesinde sirozlu olan hastalar dahil olmak üzere koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı izlenen hastalarda kontrendikedir.

Böbrek yetmezliği:

CrC ölçümü yoluyla değerlendirilen renal fonksiyonda azalmayla ilişkili 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. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Hafif, orta ya da ciddi böbrek yetmezliği olan bireylerde, FXa 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, CrC 15-30 ml/dak olan ciddi böbrek yetmezliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 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 güvenilirlik verileri

Rivaroksabanın konvansiyonel ve uygun güvenilirlik farmakolojisi, tekli ve tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, fototoksisite, karsinogenisite ve üreme toksisitesi çalışmaları ile değerlendirilen klinik dışı güvenilirlik verisi insanlar için özel bir zarar ortaya çıkarmamıştır. Rivaroksaban ile test edilen en yüksek dozlara dek organa özgü toksisite gözlenmemiştir.

Güvenlilik farmakolojisi:

Kardiyovasküler, solunum ve santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonları etkilenmemiştir. Proaritmojenik potansiyel gözlenmemiştir.

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

Akut ve tekrarlı-doza toksisitesi:

Rivaroksaban fareler ve sıçanlarda düşük akut toksisite göstermiştir.

Rivaroksaban, sıçanlarda 6 aya kadar ve köpeklerde 12 aya kadar tekrarlı doza 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 etkisi ile ilişkilendirilebilmiştir. Köpeklerdeki çok yüksek dozlarda ciddi spontan kanamalar gözlenmiştir. Kronik maruz kalım sonrası NOEL, sıçanlarda 12.5 mg/kg, köpeklerde ise 5 mg/kg'dır.

Karsinogenisite:

Rivaroksaban insanlardakine benzer (fare) ya da 3-6 kat (sıçan) maruziyette 60 mg/kg/gün doza dek test edilmiştir.

Rivaroksaban sıçan ve farelerde karsinogenik potansiyel göstermemiştir.

Üreme toksikolojisi:

Geliştirme toksisite çalışmalarında rivaroksaban, insanlarda kullanılan terapötik dozun 14-katı (sıçanlarda) ve 33-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. bölüm 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 değerlerin yaklaşık %20'sine ulaşmıştır. Meme bezlerinde yaklaşık kandakine eşdeğer bir EAA değeri vardır, bu da radyoaktivitenin süte geçtiğini gösterir (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

Rivaroksaban 200 mg/kg'a kadar erkek ya da dişi fertilitesi üzerinde etki göstermemiştir (bkz. bölüm 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. bölüm 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

- Mikrokristalin selüloz
- Kroskarmelloz sodyum
- Hipromelloz 5 cP
- Laktoz monohidrat
- Magnezyum stearat
- Sodyum lauril sülfat
- Sarı 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.

56 ve 168 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 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

136/59

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ