

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 ve 6 mm çapında 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.

Tedavinin Vitamin K Antagonistlerinden (VKA) XARELTO'ya değiştirilmesi

VKA tedavisi gören hastalarda tedavinin XARELTO'ya değiştirilmesinde, XARELTO alınmasının ardından 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 (nceki dozdan sonra ve sonraki XARELTO dozundan önce). XARELTO'nun kesilmesinin ardından son dozdan en az 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 antikoaglanlardan XARELTO'ya değiştirilmesi

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

Tedavinin XARELTO'dan parenteral antikoaglanlara değiştirilmesi

XARELTO kesilir ve sonraki XARELTO dozu zamanında parenteral antikoaglanın ilk dozu uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardan (CrC: 15 – 29 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 zellikler).

Karaciğer yetmezliği:

XARELTO, klinik olarak anlamlı kanama riskine neden olan, koagülopati ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda ve Child Pugh B ve C sirozlu hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir.

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 5.2. Farmasötik özellikler);
- Klinik olarak önemli aktif kanaması olan hastalarda (ör. intrakraniyal kanama, gastrointestinal kanama);
- Klinik olarak önemli kanama riskine neden olan, koagülopati ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda ve Child Pugh B ve C sirozlu hastalarda (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler),
- Gebelik ve laktasyon dönemi (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hemoraji riski

Aşağıda ayrıntılı olarak belirtilen pek çok hasta alt grubu artmış kanama riski altındadır. Bu hastalar, tedavi başlatıldıktan sonra kanama komplikasyonlarının ve aneminin belirti ve bulgularına karşı dikkatle izlenmelidir. Bu, hastaların düzenli fizik muayeneden geçmesi, cerrahi yara drenajının yakın gözlemi ve periyodik hemoglobin ölçümleri ile yapılabilir.

Hemoglobin veya kan basıncında herhangi bir açıklanamayan düşüş varsa kanama yeri aranmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

XARELTO, orta derecede böbrek yetmezliği olan (CrC: 30-49 ml/dak) ve eşzamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran ilaçlar almakta olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 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 (ortalama 1.6 kat) yükselebilir. Altta yatan hastalığa bağlı olarak, bu hastaların hem kanama, hem de tromboz riski artmıştır. Kısıtlı klinik veriler nedeniyle XARELTO kreatinin klerensi 15-29 ml/dak olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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).

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim:

Eşzamanlı olarak azol-antimikotikler (ör. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ve posakonazol) ya da HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) ile sistemik tedavi gören hastalarda XARELTO önerilmemektedir. Bu ilaçlar hem CYP3A4'ün, hem de P-gp'nin 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 (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Bununla birlikte orta dereceli CYP3A4 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).

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.

Hastalar eş zamanlı olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), asetilsalisilik asit, trombosit agregasyon inhibitörleri veya diğer antitrombotikler gibi hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi ediliyorsa dikkatli olunmalıdır. Ülseratif gastrointestinal hastalık riski altındaki hastalar için uygun profilaktik tedavi göz önünde bulundurulabilir (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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
- Yakın dönemdeki beyin, omurilik ya da oftalmolojik ameliyatlar
- Bronşektazi ya da pulmoner kanama öyküsü

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

Ülseratif gastrointestinal hastalık riski 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.

Nöralaksiyal (epidural/spinal) anestezi:

Nöralaksiyal (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 nöralaksiyal 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 oluşursa, XARELTO uygulaması 24 saat ertelenmelidir.

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

CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri

Rivaroksabanın ketokonazol (günde bir kez 400 mg) veya ritonavir (günde iki kez 600 mg) ile eşzamanlı kullanımı, ortalama rivaroksaban EAA değerinde 2,6 kat/2,5 kat artış ve ortalama rivaroksaban C_{max} değerinde 1,7 kat/1,6 kat artışın yanı sıra kanama riskinde yükselmeye neden olabilen farmakodinamik etkilerde önemli artışlara yol açabilir. Bu nedenle; eşzamanlı olarak ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol gibi azol-antimikotiklerle veya HIV proteaz inhibitörleri ile sistemik tedavi gören hastalarda Xarelto önerilmemektedir. Bu etkin maddeler hem CYP3A4'ün hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleridir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CYP3A4 veya P-gp olmak üzere, rivaroksaban eliminasyon yollarından yalnızca birini kuvvetli şekilde inhibe eden etkin maddelerin rivaroksaban plazma konsantrasyonunu daha düşük bir düzeyde artırması beklenmektedir. Örneğin, güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve orta derecede bir P-gp inhibitörü olarak kabul edilen klaritromisin (günde iki kez 500 mg), ortalama rivaroksaban EAA değerinde 1,5 kat, C_{max} değerinde ise 1,4 kat artışa yol açmaktadır. Bu artışın klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmektedir. CYP3A4 ve P-gp'yi orta derecede inhibe eden eritromisin (günde üç kez 500 mg), ortalama rivaroksaban

EAA' değerinde ve Cmaks değerinde 1,3 kat artışa neden olmaktadır. Bu artışın klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmektedir. Orta derecede bir CYP3A4 inhibitörü olarak kabul edilen flukonazol (günde bir kez 400 mg), ortalama rivaroksaban EAA değerinde 1,4 kat, ortalama Cmaks değerinde ise 1,3 kat artışa yol açmaktadır. Bu klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmektedir.

Dronedaron ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan, rivaroksaban ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Antikoagülanlar

Enoksaparin (tek doz 40 mg) ile rivaroksabanın (tek doz 10 mg) kombine kullanımından sonra, pıhtılaşma testlerine (PTZ, aPTT) ilave etki olmaksızın anti-faktör Xa aktivitesine ilave etki gözlenmiştir. Enoksaparin, rivaroksabanın farmakokinetiğini etkilememiştir. Artan kanama riski nedeniyle, diğer antikoagülanlarla eşzamanlı tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

NSAİİ'ler/trombosit agregasyon inhibitörleri

Rivaroksaban (15 mg) ile 500 mg naproksenin eşzamanlı uygulanmasından sonra kanama zamanında klinik olarak anlamlı bir uzama gözlenmemiştir. Bununla beraber, daha belirgin farmakodinamik yanıt izlenen bireyler olabilir. Rivaroksaban 500 mg asetilsalisilik asit ile birlikte uygulandığında, anlamlı farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşimler gözlenmemiştir. Klopidoğrel (300 mg yükleme dozu, ardından 75 mg idame dozu) rivaroksaban (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 korelasyon göstermeyen bir artış gözlenmiştir.

NSAİİ'ler (asetilsalisilik asit dahil) ve trombosit agregasyonu inhibitörleri tipik olarak kanama riskini artırdığından bu ilaçlarla eşzamanlı tedavi uygulanan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Varfarin

Tedavinin varfarinden (INR 2,0 ila 3,0) rivaroksabana (20 mg) veya rivaroksabandan (20 mg) varfarine (INR 2,0 ila 3,0) değiştirilmesi protrombin zamanı/INR değerini (Neoplastin) aditiflikten öte artırırken (12'ye varan bireysel INR değerleri gözlenebilir) aPTT, faktör Xa aktivitesi inhibisyonu ve endojen trombin potansiyeli üzerindeki etkiler aditif olmuştur. Değişim periyodu sırasında rivaroksabanın farmakodinamik etkileri test edilmek istendiğinde anti-Faktör Xa aktivitesi, PiCT ve HepTest kullanılabilir; bu testler varfarinden etkilenmemiştir. Varfarin kesildikten sonra dördüncü günden itibaren tüm testler (PTZ, aPTT, Faktör Xa aktivitesinin inhibisyonu ve ETP dahil) yalnızca rivaroksaban etkisini yansıtmıştır. Değişim periyodu sırasında varfarinin farmakodinamik etkileri test edilmek istendiğinde, rivaroksaban Cvadi (önceki rivaroksaban dozundan 24 saat sonra) değerinde iken INR ölçümü yapılabilir; bu nokta bu testin rivaroksabandan en az etkilendiği noktadır. Varfarin ve rivaroksaban arasında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

CYP3A4 indükleyicileri

Rivaroksabanın güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin ile birlikte uygulanması, ortalama rivaroksaban EAA değerinde yaklaşık %50 azalma ile farmakodinamik etkilerinde paralel bir azalmaya neden olmuştur. Rivaroksabanın diğer güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ya da St. John bitkisi yani sarı

kantaron otu) ile eşzamanlı kullanımı da rivaroksaban plazma konsantrasyonunda azalmaya yol açabilir. Güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Diğer eşzamanlı tedaviler

Rivaroksaban midazolam (CYP3A4 substratı), digoksin (P-gp substratı), atorvastatin (CYP3A4 ve P-gp substratı) veya omeprazol (proton pompası inhibitörü) ile birlikte uygulandığında klinik açıdan önemli farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir. Rivaroksaban, CYP3A4 gibi herhangi bir majör CYP izoformunu inhibe etmez ve indüklemeyiz. Klinik açıdan önemli herhangi bir gıda etkileşimi gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2 Kullanım şekli ve dozu).

Laboratuvar parametreleri

Rivaroksabanın etki mekanizmasından beklendiği üzere, pıhtılaşma parametreleri (örn. PTZ, aPTT, HepTest) etkilenmemektedir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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).

Üreme yeteneği / Fertilite:

İnsanlarda fertilite üzerindeki etkilerin değerlendirilmesi amacıyla rivaroksaban ile ilgili özel bir çalışma yapılmamıştır. Sıçanlarda erkek ve dişi fertilesi üzerindeki etkilerin

değerlendirildiği bir çalışmada herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Xarelto'nun araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi minördür. Senkop ve baş dönmesi gibi advers reaksiyonların yaygın olduğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu advers reaksiyonların görüldüğü hastalar araç ya da makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

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 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 non-valvüler atrial fibrilasyon hastalarında güvenlilik verisi, en az bir doz XARELTO ile tedavi edilen 7750 hasta ile yürütülen iki faz III çalışmasından elde edilmiştir.

En az bir doz rivaroksaban almış olan hastaların toplam %73'ü tedavi ile ortaya çıkan acil 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 yaklaşık %6.8'inde kanama ve yaklaşık %5.9'unda anemi ortaya çıkmıştır. Günde iki kez 15 mg ardından günde tek doz 20 mg XARELTO ile DVT tedavisi yapılan hastalarda ya da günde tek doz 20 mg XARELTO ile rekürren DVT ve 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.

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 $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$) olarak tanımlanmıştır.

Faz III çalışmalarındaki (RECORD 1-4, Einstein-DVT, Einstein Uzatma, ROCKET, J-ROCKET 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: Baş dönmesi, baş ağrısı, senkop
Yaygın olmayan: Serebral ve intrakranial kanama

Göz hastalıkları

Yaygın: Gözde kanama (Konjunktival kanama dahil)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, hematoma

Bilinmiyor: Perkütan girişim sonrası psödoanevrizma*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis

Yaygın olmayan: 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 anormalliği

Seyrek: Sarılık

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı (nadiren jeneralize kaşıntı dahil), döküntü, ekimoz,

Yaygın olmayan: Ürtiker, deri ve derialtında kanama

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ekstremitte ağrısı^A

Yaygın olmayan: Hemartroz

Seyrek: Kas kanaması

Bilinmiyor: Kanamaya sekonder kompartman sendromu

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Ürogenital sistem kanaması (hematüri ve menoraji dahil^B),

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

Bilinmiyor: Kanamaya sekonder oluşan hipoperfüzyona bağlı gelişen böbrek yetmezliği/akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş^A, periferik ödem, genel güç ve enerjide azalma (yorgunluk ve asteni dahil)

Yaygın olmayan: İyi hissetmeme (malezi dahil), 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

^A: Majör ortopedik cerrahi sonrasında gözlenmiştir

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

ADR terimleri MedDRA versiyon 13.0 ile uyumludur

* Bu reaksiyonlar, faz III çalışmalar dışındaki klinik çalışmalarda alt ekstremitelerde majör ortopedik cerrahi geçiren, DVT ile rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi için tedavi edilen hastalar veya inme ve sistemik embolizmin önlenmesi için tedavi edilen hastalarda meydana gelmiştir.

Ek olarak, diğer XARELTO klinik çalışmalarında perkutan girişim ardından vasküler psödoanevrizma oluşumu 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.

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 verilmemelidir ya da uygun ise tedavi kesilmelidir. Rivaroksabanın yarı ömrü yaklaşık 5-13 saattir. Tedavi kanamanın şiddetine ve yerine göre uygulanmalıdır. Gerekğinde 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, XARELTO kullanan hastalarda bu ilaçların kullanımına ilişkin güncel klinik deneyim sınırlıdır.

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 hemostatik 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 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'ninkine 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 güvenilirlik:

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 güvenilirlik 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 güvenlik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
	Total cerrahisi geçiren	kalça replasman 4541 hasta		Total cerrahisi geçiren	kalça replasman 2509 hasta		Total cerrahisi geçiren	diz replasman 2531 hasta	
Tedavi Dozu ve Süresi	Rivaroksaban 10 mg 1x135 ± 4 gün	Enoksaparin 40 mg 1x1p 35 ± 4 gün		Rivaroksaban 10 mg 1x135 ± 4 gün	Enoksaparin 140 mg 1x1p 12 ± 2 gün		Rivaroksaban 10 mg 1x140 mg 1x1p 12 ± 2 gün	Enoksaparin 140 mg 1x1p 12 ± 2 gün	
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 VTE, majör VTE ve semptomatik VTE'deki düşüşle ilgili tekil çalışmalardan elde edilen verileri doğrulamıştır.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim ve biyoyararlanım:

Tablet alınımından sonra rivaroksaban hızla emilir ve maksimum konsantrasyonlar (Cmaks) 2-4 saatte görülür.

Rivaroksabanın oral emilimi neredeyse tamdır ve oral biyoyararlanımı açlık/tokluk durumundan bağımsız olarak 10 mg tablet dozu için yüksektir (%80-100). Yiyeceklerle birlikte alınması, 10 mg dozda rivaroksabanın EAA ya da Cmaks değerlerini etkilemez. XARELTO 10 mg tablet yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. bölüm 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, CYP3A4, CYP2J2 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, dolaşımda 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 (belirgin) total ve renal klerense 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). Doz ayarlaması gerekli değildir.

Cinsiyet

Erkek ve kadın hastalar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik 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). Doz ayarlaması gerekli değildir.

Çocuklar ve ergenler:

Çocuklar ve 18 yaşından küçük ergenlerde güvenilirlik 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.

Hastalardaki farmakokinetik veriler

VTE'nin önlenmesi için günde bir kez 10 mg rivaroksaban alan hastalarda dozdan yaklaşık 2-4 saat ve 24 saat sonra (doz aralığı sırasındaki maksimum ve minimum konsantrasyonları kabaca temsil etmek üzere) geometrik ortalama konsantrasyon (%90 öngörü aralığı) sırasıyla, 101 (7-273) ve 14 (4-51) µg/l olmuştur.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Geniş bir aralıktaki (günde iki kez 5-30 mg) dozda uygulama yapıldıktan sonra rivaroksaban plazma konsantrasyonu ile birçok FD sonlanım noktası (Faktör Xa inhibisyonu, PTZ, aPTT, Heptest) arasındaki farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) ilişki değerlendirilmiştir. Rivaroksaban konsantrasyonu ve Faktör Xa aktivitesi arasındaki ilişkiyi en iyi açıklayan yöntem Emaks modeli olmuştur. PTZ için genellikle doğrusal kesiştirme modeli verileri daha iyi açıklamaktadır. Kullanılan farklı PTZ reaktiflerine bağlı olarak, eğim önemli oranda değişiklik sergilemiştir. Neoplastin PTZ kullanıldığında başlangıç PTZ değeri yaklaşık 13 saniye, eğri ise 3 ila 4 s/(100 µg/l) olmuştur. Faz II ve III çalışmalarındaki FK/FD analizlerinin sonuçları sağlıklı kişilerde elde edilen verilerle tutarlılık sergilemiştir. Hastalarda, başlangıç Faktör Xa ve PTZ değerlerinin ameliyattan etkilenmesi, konsantrasyon-PTZ eğrisinde ameliyattan sonraki gün ile kararlı durum arasında fark olmasına yol açmıştır.

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 : 30-49 mL/dk) ya da ciddi (CrC: 15-29 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, 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 15-29 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 güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, fototoksosite, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalar temelinde elde edilen klinik dışı veriler, insanlarda herhangi belirli bir tehlike olmadığını göstermektedir. Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında gözlenen etkiler temel olarak rivaroksabanın aşırı farmakodinamik aktivitesi nedeniyle ortaya çıkmıştır. Sıçanlarda klinik açıdan önemli maruziyet düzeylerinde IgG ve IgA plazma düzeylerinin arttığı görülmüştür. Sıçanlarda erkek veya dişi fertilitesi üzerinde etki gözlenmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin rivaroksabanın farmakolojik etki mekanizmasıyla ilgili olduğunu göstermiştir (örn. hemorajik komplikasyonlar). Klinik açıdan önemli plazma konsantrasyonlarında embriyo-fetal toksisite (implantasyon sonrası kayıp, gecikmeli/progresyonlu osifikasyon, çok sayıda hepatik açık renkli leke) ve yaygın malformasyon insidansında artışın yanı sıra plasenta değişiklikleri de gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan prenatal ve postnatal çalışmalarda anne için toksik olan dozlarda yavrunun yaşama kapasitesinin azaldığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Mikrokristalin 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 645 39 50

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

Temmuz 2013