Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/472/izoleks-m-yuzde-5-dekstroz-biosel-sol-1000-ml-s
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/B05BB02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XARELTO® 15 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Rivaroksaban 15 mg
Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat 25,4 mg (24,1 mg laktoza eşdeğer)
Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Bir yüzünde BAYER logosu ve üçgen, diğer yüzünde 15 baskısı bulunan, kırmızı, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

XARELTO, nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan;

- konjestif kalp yetmezliği,
- hipertansiyon,
- yaş ≥75,
- diabetes mellitus,
- önceden geçirilmiş inme ya da geçici iskemik atak

gibi bir ya da birden fazla risk faktörüne sahip yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde endikedir.

XARELTO yetişkin hastalarda, Derin Ven Trombozu (DVT) tedavisi ile akut DVT sonrası tekrarlayan DVT ve Pulmoner Embolizmin (PE) önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde:

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Oral kullanım içindir.

Önerilen doz günde 1 kez 20 mg'dır. Bu doz aynı zamanda önerilen maksimum dozdur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi (CrC): 30-49 ml/dak) önerilen doz günde bir kez 15 mg'dır.
Tedaviye, inme ve sistemik embolizmden korumanın kanama riskinden ağır bastığı sürece uzun süre devam edilmelidir (bkz. 4.4 bölüm "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Uygulama şekli:
XARELTO yemeklerle birlikte alınmalıdır.
Eğer bir doz unutulursa, hasta XARELTO'yu hemen almalı ve ertesi gün, önceki gibi günde bir kez almaya devam etmelidir.

Aynı gün içerisinde unutulan dozu telafi etmek için doz alımı ikiye katlanmamalıdır.
Önerilen en yüksek günlük doz 20 mg'dır.

Venöz tromboembolizmin (VTE) tedavisinde:

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Oral kullanım içindir.

Akut DVT başlangıç tedavisi için önerilen doz ilk 3 hafta günde iki kez 15 mg XARELTO, daha sonra sürekli tedavi ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi için günde bir kez 20 mg XARELTO kullanılmasıdır.

Tedavinin süresi, kanama riskine karşı tedavinin getireceği faydanın dikkatle değerlendirilmesinden sonra kişiye özel olarak belirlenmelidir (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"). Kısa süreli tedavi (3 ay) geçici risk faktörlerine, (örn. yakın zamanlı cerrahi, travma, hareketsizlik) uzun süreli tedavi ise kalıcı risk faktörlerine veya idiopatik DVT'ye dayanmalıdır. Bu endikasyonda XARELTO ile 12 aydan daha uzun deneyim sınırlıdır.

Uygulama şekli:
XARELTO yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Önerilen doz şemasına uyulması önemlidir.

Günde iki kez 15 mg tedavi fazında bir doz unutulursa, hasta günlük 30 mg dozu sağlamak için unuttuğu dozu hemen almalıdır. Bu durumda iki tane 15 mg tablet birlikte alınabilir. Hasta ertesi gün tedavisine önerildiği gibi günde iki kez 15 mg tablet ile devam etmelidir.
Günde bir kez 20 mg tedavi fazında bir doz unutulursa, hasta unuttuğu dozu hemen almalıdır. Hasta ertesi gün tedavisine önerildiği gibi günde bir kez 20 mg tablet ile devam etmelidir.

Önerilen en yüksek günlük doz ilk 3 haftalık tedavide 30 mg ve daha sonraki tedavi fazında 20 mg'dır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Karaciğer yetmezliği:
XARELTO, koagülapati ile ilişkili karaciğer hastalarında ve Child Pugh B ve C'li sirozlu hastalar dahil klinik açıdan önemli kanama riski taşıyan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm "4.3 Kontrendikasyonlar" ve bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Böbrek yetmezliği:
Hafif derecede böbrek yetmezliği (CrC: 50-80 ml/dak) olan hastalara XARELTO uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Orta derecede (CrC: 30-49ml/dak) ve ciddi (CrC: 15-29 ml/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda aşağıda belirtilen dozlar önerilmektedir:

- Nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde önerilen günlük doz, günde bir kez 15 mg'dır (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").
- Venöz tromboembolizmin (VTE) tedavisinde ilk 3 hafta günde iki kez 15 mg kullanılmalıdır. Devamında farmakokinetik modellemeye göre önerilen doz, günde bir kez 15 mg'dır (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi -CrC): 15-29 ml/dak) olan hastalardan elde edilen kısıtlı veriler, bu hasta populasyonunda 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", "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde güvenlilik ve etkililiği saptanmamıştır. Veri bulunmamaktadır. Bu nedenle XARELTO'nun 18 yaş altındaki çocuklarda kullanılması 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").

Nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde:
Tedavinin vitamin K antagonistlerinden (VKA) XARELTO'ya değiştirilmesi:
VKA tedavisi kesilmeli ve INR (Uluslarası normalizasyon oranı) ≤ 3.0 olduğunda XARELTO tedavisine başlanmalıdır. Hastalar VKA tedavisinden XARELTO'ya değiştirilirken, XARELTO alınmasının ardından INR değerleri yanıltıcı biçimde yükselecektir. INR, XARELTO'nun antikoagülan aktivitesini ölçmek için geçerli 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:
Tedavinin XARELTO'dan VKA'lerine değiştirilmesi sırasında yetersiz antikoagülasyon potansiyeli bulunmaktadır. Herhangi bir antikoagülasyonun bir başka antikoagülana değiştirilme periyodunda sürekli ve yeterli antikoagülasyon sağlanmalıdır. XARELTO'nun INR düzeyi yükselmesine katkıda bulunabileceği belirtilmelidir.

XARELTO'dan VKA tedavisine geçilen hastalarda, INR ≥2.0 olana dek VKA eşzamanlı uygulanmalıdır. Değiştirme periyodunda ilk iki gün standart VKA dozu uygulanmalı ve daha sonra VKA dozu INR testine göre ayarlanmalıdır. Hastalar eşzamanlı olarak XARELTO ve VKA kullanırken INR testi 24 saatten önce yapılmamalıdır (önceki XARELTO dozundan sonra, fakat sonraki XARELTO dozundan önce). XARELTO tedavisi kesildikten sonra INR testi güvenilir biçimde son dozdan 24 saat sonra 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 bir antikoagülan ile tedavi edilmekte olan hastalarda XARELTO, parenteral ilacın (örn. DMAH-Düşük molekül ağırlıklı heparin) bir sonraki dozundan 0-2 saat önce ya da sürekli uygulanan parenteral bir ilacın (örn. intravenöz fraksiyone olmayan heparin) kesilme zamanında başlanmalıdır.

Tedavinin XARELTO'dan parenteral antikoagülanlara değiştirilmesi:
XARELTO kesilmeli ve bir sonraki XARELTO dozu zamanında, parenteral antikoagülanın ilk dozu verilmelidir.

VTE tedavisinde:
Tedavinin vitamin K antagonistlerinden (VKA) XARELTO'ya değiştirilmesi:
VKA tedavisi kesilmeli ve INR ≤ 2.5 olduğunda XARELTO tedavisine başlanmalıdır. Hastalar VKA tedavisinden XARELTO'ya değiştirilirken, XARELTO alınmasının ardından INR değerleri yanıltıcı biçimde yükselecektir. INR, XARELTO'nun antikoagülan aktivitesini ölçmek için geçerli 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:
Tedavinin XARELTO'dan VKA'lerine değiştirilmesi sırasında yetersiz antikoagülasyon potansiyeli bulunmaktadır. Herhangi bir antikoagülasyonun bir başka antikoagülana değiştirilme periyodunda sürekli ve yeterli antikoagülasyon sağlanmalıdır. XARELTO'nun INR düzeyi yükselmesine katkıda bulunabileceği belirtilmelidir.
XARELTO'dan VKA tedavisine geçilen hastalarda, INR ≥2.0 olana dek VKA eşzamanlı uygulanmalıdır. Değiştirme periyodunda ilk iki gün standart VKA dozu uygulanmalı ve daha sonra VKA dozu INR testine göre ayarlanmalıdır. Hastalar eşzamanlı olarak XARELTO ve VKA kullanırken INR testi 24 saatten önce yapılmamalıdır (önceki

XARELTO dozundan sonra, fakat sonraki XARELTO dozundan önce). XARELTO tedavisi kesildikten sonra INR testi güvenilir biçimde son dozdan 24 saat sonra 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 bir antikoagülan ile tedavi edilmekte olan hastalarda XARELTO, parenteral ilacın (örn. DMAH) bir sonraki dozundan 0-2 saat önce ya da sürekli uygulanan parenteral bir ilacın (örn. intravenöz fraksiyone olmayan heparin) kesilme zamanında başlanmalıdır.

Tedavinin XARELTO'dan parenteral antikoagülanlara değiştirilmesi:
XARELTO kesilmeli ve bir sonraki XARELTO dozu zamanında, parenteral antikoagülanın ilk dozu verilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

XARELTO aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Rivaroksabana ya da tablet içeriğindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. bölüm "5.2. Farmakokinetik özellikler");
- Klinik olarak anlamlı aktif kanaması olan hastalarda (ör. intrakraniyal kanama, gastrointestinal kanama);
- Koagülapati ile ilişkili karaciğer hastalarında ve Child Pugh B ve C'li sirozlu hastalar dahil klinik açıdan önemli kanama riski taşıyan hastalarda (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Hamile kadınlarda XARELTO'nun güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları rivaroksabanın plasenta bariyerini aştığını göstermektedir. Bu nedenle XARELTO, gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm "4.6 Gebelik ve laktasyon" ve bölüm "5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri").

Emziren kadınlarda XARELTO'nun güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları rivaroksabanın anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Bu nedenle XARELTO emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm "4.6 Gebelik ve laktasyon", bölüm "5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri").

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi dönemi boyunca antikoagülasyon uygulamaya uygun klinik denetim önerilir.

Kanama riski:
Klinik çalışmalarda, mukoza kanaması (epistaksis, dişeti kanaması, gastrointestinal kanama, genitoüriner kanama gibi) ve anemi, VKA tedavisiyle kıyaslandığında uzun süreli rivaroksaban tedavisinde daha sık görülmüştür. Gizli kanama tespitinde yeterli klinik incelemeye ek olarak, hemoglobin/hematokrit laboratuvar testlerinin yapılmasının değerli olabileceği kabul edilmektedir. Aşağıda ayrıntıları verilen çeşitli hasta alt grupları kanama riski artışına sahiptir. Bu hastalar tedavinin başlamasından sonra kanama komplikasyonları ile anemi belirtileri ve semptomları açısından dikkatle izlenmelidir (bkz. bölüm "4.8

İstenmeyen etkiler").
Hemoglobin ya da kan basıncında herhangi bir açıklanamayan düşüş varsa, kanama yeri aranmalıdır.

Kapak protezi olan hastalar:
XARELTO güvenliliği ve etkililiği kalp kapağı protezi olan hastalarda çalışılmamıştır; bu nedenle XARELTO 20 mg (orta derecede ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda 15 mg) için bu hasta populasyonunda yeterli antikoagülasyon sağladığını destekleyen veri bulunmamaktadır. Bu hastalarda XARELTO ile tedavi önerilmemektedir.

Eşzamanlı tedavi:
Eşzamanlı ve sistemik olarak azol-antimikotikler (ör. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) ya da HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) ile tedavi gören hastalarda XARELTO önerilmemektedir. Bu ilaçlar hem CYP 3A4'ün, hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleridir. Bu nedenle, bu ilaçlar rivaroksaban plazma konsantrasyonunu klinik olarak önemli derecede arttırabilir (ortalama 2.6 kat); bu da kanama riskinde yükselmeye yol açabilir.

Orta derecede CYP 3A4 inhibitörü bir azol-antimikotik olan flukonazol rivaroksaban maruziyetini daha az etkilemektedir ve eşzamanlı kullanılabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

VTE tedavisi: 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").

Böbrek yetmezliği:
Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrC: 15-29 ml/dak) rivaroksaban plazma düzeyleri (ortalama 1.6 kat), kanama riskinde artışa yol açabilecek şekilde anlamlı derecede yükselebilir. Altta yatan hastalığa bağlı olarak, bu hastaların hem kanama, hem de tromboz riski artmaktadır.

Kısıtlı klinik veriler nedeniyle XARELTO kreatinin klerensi 15-29 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").

PK modellemede, böbrek yetmezliği olan hastalarda rivaroksaban konsantrasyonlarında artış gösterildiğinden, XARELTO, eşzamanlı olarak potent CYP3A4 inhibitörleri olan diğer tıbbi ürünleri (örn., klaritromisin, telitromisin) kullanan bu tip hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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 zamanda geçirilmiş beyin, omurilik ya da oftalmaloji ameliyatı
- Bronşiektazi ya da akciğer kanaması öyküsü

Eğer hastalar eşzamanlı olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), asetilsalisilik asit, trombosit agregasyon inhibitörleri ya da diğer antitrombotikler gibi hemostazı etkileyen ilaçlar ile tedavi ediliyorlarsa dikkatli olunmalıdır.
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").

Akut pulmoner embolizm hastaları:
XARELTO'nun akut pulmoner embolizm tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

Ameliyat ve girişimler:
İnvasif bir işlem ya da cerrahi girişim gerektiğinde, XARELTO mümkün ise ve hekimin klinik kararına göre girişimden en az 24 saat önce kesilmelidir.
İşlemin geciktirilemediği durumlarda, kanama riski artışı girişimin aciliyetine göre değerlendirilmelidir.
XARELTO tedavisine invasif bir işlem ya da cerrahi girişim sonrasında klinik durumun elverdiği oranda ve yeterli hemostaz sağladıktan sonra hızlı bir biçimde yeniden başlanmalıdır (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 kalıtımsal laktoz ya da galaktoz intoleransı (Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir (bkz. bölüm "2. Kalitatif ve kantitatif bileşim").

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 hepatik metabolizması ve renal atılımı ile temizlenir.

Rivaroksaban, CYP 3A4 ya da diğer herhangi bir majör CYP izoformunu inhibe etmez ya da indüklemez.

Rivaroksaban üzerindeki etkiler

XARELTO'nun güçlü CYP 3A4 ve P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı hepatik 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 ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol gibi azol antimikotikler ya da HIV proteaz inhibitörleri ile sistemik tedavi gören hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Bu etkin maddeler CYP 3A4 ve P-gp'nin güçlü inhibitörleridir (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 Cmaks'ında 1.4 kat artışa yol açar. EAA ve Cmaks'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 Cmaks'ında 1.3 kat artışa neden olur. Bu artış, normal EAA ve Cmaks değişkenlik sınırları içindedir ve klinik önem taşımadığı kabul edilmektedir.

Orta dereceli CYP 3A4 inhibitörü olduğu düşünülen flukonazol (400 mg günde tek doz), ortalama rivaroksaban EAA değerinde 1.4 ve Cmaks değerinde 1.3 kat artışa yol açar. Bu artış EAA ve Cmaks için normal değişkenlik aralığındadır 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. Güçlü CYP 3A4 indükleyicileri ile eşzamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Dronedaron ile mevcut klinik verilerin sınırlı olduğu göz önüne alındığında, rivaroksaban ile aynı anda uygulamadan kaçınılmalıdır.

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. Artan kanama riskine bağlı olarak, hastalar diğer herhangi bir antikoagülan ile eşzamanlı olarak tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm "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. 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").

Tedavi vitamin K antagonisti varfarinden (INR 2.0 - 3.0) XARELTO'ya (20 mg) ya da XARELTO'dan (20 mg) varfarine (INR 2.0 - 3.0) değiştirildiğinde protrombin zamanı/INR (Neoplastin) aditif etkiden daha fazla (12'ye dek INR değerleri gözlenebilir) artmıştır, aPTT, faktör Xa aktivitesi inhibisyonu ve endojen trombin potansiyeli üzerindeki etkiler aditif bulunmuştur.

Değiştirme periyodunda XARELTO'nun farmakodinamik etkilerinin test edilmesi istendiğinde, varfarinden etkilenmeyen anti-Faktör Xa aktivitesi, PiCT ve HepTest kullanılabilir. Varfarinin kesilmesinden sonra 4.günden itibaren tüm testler (PT, aPTT, Faktör Xa aktivitesi inhibisyonu ve ETP) yalnızca XARELTO'nun etkisini yansıtır (bkz. bölüm "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli").

Değiştirme periyodunda varfarinin farmakodinamik etkilerinin test edilmesi istendiğinde, INR ölçümü rivaroksabanın Cvadi (önceki rivaroksaban dozundan 24 saat sonra) düzeyinde yapılabilir; bu noktada test rivaroksabandan minimal düzeyde etkilenmektedir. Varfarin ve XARELTO arasında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

Gıda ve süt ürünleri:
15 mg XARELTO gıdalarla birlikte alınmalıdır (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Herhangi bir etkileşimi bulunmayan ilaçlar:
Rivaroksaban ile midazolam (CYP 3A4 substratı), digoksin (P-glikoprotein substratı),atorvastatin (CYP 3A4 ve P-gp substratı) ya da omeprazol (proton pompa inhibitörü), arasında farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim bulunmamıştır. Rivaroksaban CYP3A4 gibi majör CYP izoformlarını ne inhibe etmektedir ne de indüklemektedir.

H2 reseptör antagonisti ranitidin, antasit aluminyum 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.

Eğer hastalar eşzamanlı olarak NSAİİ (asetilsalisilik asit dahil) ya da trombosit agregasyon inhibitörleri ile tedavi ediliyorlarsa, bu tür ilaçlar genel olarak kanama riskini arttırdığından, dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Laboratuvar parametreleri ile etkileşim:
XARELTO'nun etki mekanizmasına uygun olarak beklendiği üzere, pıhtılaşma parametresi testleri (PTZ, aPTT, Hep Test ®) etkilenmektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Hamile 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
Hamile kadınlarda XARELTO'nun güvenlilik ve etkinliği bilinmemektedir.
Sıçanlar ve tavşanlarda rivaroksaban, farmakolojik etki mekanizmasına bağlı ve üreme toksisitesine yol açan plasental değişiklikler ile birlikte (örn. hemorajik komplikasyonlar), belirgin maternal toksisite göstermiştir. Herhangi bir primer teratojenik potansiyel bulunmamıştır. İntrensek kanama riski ve rivaroksabanın plasentaya geçtiği yönündeki

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

Laktasyon dönemi
XARELTO'nun emziren kadınlarda etkililik ve güvenliliği bilinmemektedir. Sıçanlarda rivaroksaban anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle XARELTO emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm "4.3 Kontrendikasyonlar", bölüm "5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri"). Ya emzirmenin ya da tedavinin durdurulmasına ilişkin bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Doğurganlıktaki etkisini değerlendirmek üzere insanlarda hiç bir özel rivaroksaban araştırması yürütülmemiştir. Sıçanlarda erkek ve dişilerde doğurganlık üzerine bir çalışmada hiçbir etki saptanmamıştır (bkz. bölüm "5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri").

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Senkop ve baş dönmesi bildirilmiştir, 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
XARELTO'nun güvenliliği, alt ekstremite majör ortopedi ameliyatı (total kalça replasmanı ya da total diz replasmanı) geçiren ve 39 güne kadar 10 mg rivaroksaban ile tedavi edilen 6097 hastanın katıldığı dört faz III çalışması ve VTE tedavisinde 21 aya kadar 3 hafta günde 2 kez 15 mg ve ardından günde tek doz 20 mg rivaroksaban ile tedavi edilen ya da günde tek doz 20 mg rivaroksaban ile tedavi edilen 2194 hastanın katıldığı iki faz III çalışmasında değerlendirilmiştir. (Bkz. Tablo 1)

Ek olarak nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan ve en az bir doz XARELTO kullanmış 7750 hastanın katıldığı iki faz III çalışmasından da güvenlilik verisi elde edilmiştir. (Bkz. Tablo 1)

Tablo 1: Faz III çalışmalarında çalışılan hasta sayısı, maksimum günlük doz ve tedavi süresi

Endikasyon	**Hasta sayısı***	**Maksimum günlük doz**	**Maksimum tedavi süresi**
Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi.	6,097	10 mg	39 gün
DVT tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi	2,194	Gün 1 - 21: 30 mg Gün 22 ve devamında: 20 mg	21 ay
Nonvalvülar atrial fibrilasyon hastalarında felç ve sistemik embolizmin önlenmesi	7,750	20 mg	41 ay

*En az bir doz rivaroksabana maruz kalan hastalar

En az bir doz rivaroksaban kullanmış hastaların toplam %73'ünde tedavi ile ortaya çıkan advers olay bildirilmiştir. Advers olay görülen hastaların yaklaşık %24'ünde araştırmacılar advers olayların tedavi ile ilişkili olduğunu düşünmüştür. 10 mg XARELTO ile tedavi edilen kalça ya da diz replasman ameliyatı geçirmiş kişilerde kanama olayı yaklaşık %6.8 ve anemi yaklaşık %5.9 oranında gözlenmiştir. Hem DVT tedavisi için günde 2 kez 15 mg ve ardından günde tek doz 20 mg XARELTO ile devam eden hastalarda hem de rekürren DVT ya da PE önlenmesinde günde tek doz 20 mg XARELTO ile tedavi edilen hastalarda kanama olayları hastaların yaklaşık %22.7'sinde, anemi ise yaklaşık %1.8'inde ortaya çıkmıştır. İnme ve sistemik embolizm önlenmesi için tedavi edilen hastalarda her tür ve şiddetteki kanama olayı 28/100 hasta yılı ve anemi olayı 2.5/100 hasta yılı oranı ile bildirilmiştir.

XARELTO için şiddetli kanamaya sekonder olarak ortaya çıktığı bilinen hipoperfüzyona bağlı kompartman sendromu ve renal yetmezlik gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir antikoagülan verilen hasta değerlendirilirken hemoraji olasılığı düşünülmelidir.

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

Kan ve Lenf Sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi (ilgili laboratuvar parametreleri dahil)
Yaygın olmayan: Trombositemi[A] (trombosit sayısı artışı dahil)

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Taşikardi

Göz hastalıkları
Yaygın: Göz kanaması (konjunktival kanama dahil)

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Gastrointestinal sistem kanaması (dişeti ve rektal kanama dahil), gastrointestinal ve abdominal ağrı, dispepsi, bulantı, konstipasyon[A], diyare, kusma[A].
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Ateş[A], periferik ödem, genel kuvvet ve enerji azalması (yorgunluk ve asteni dahil)
Yaygın olmayan: İyi hissetmeme (halsizlik dahil), lokalize ödem[A]

Hepatobiliyer hastalıklar
Yaygın olmayan: Hepatik fonksiyon anormalliği
Seyrek: Sarılık

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, alerjik dermatit

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar
Yaygın: Prosedür sonrası kanama (postoperatif anemi ve yarada kanama da dahil), kontüzyon
Yaygın olmayan: Yara yeri sızıntısı[A]

Araştırmalar
Yaygın: Transaminaz artışı
Yaygın olmayan: Bilirubin artışı, kan 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)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
Yaygın: Ekstremite ağrısı[A]
Yaygın olmayan: Hemartroz
Seyrek: Kas kanaması
Bilinmeyen: Kanamaya sekonder kompartman sendromu

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, senkop
Yaygın olmayan: Serebral ve intrakraniyal kanama

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın: Ürogenital sistem kanaması (hematüri ve menoraji[B] dahil)
Yaygın olmayan: Renal yetmezlik[A] (kan kreatinin artışı, kan üre artışı dahil)
Bilinmeyen: Böbrek yetmezliği/hipoperfüzyona neden olmaya yetecek ölçüde kanamaya sekonder akut böbrek yetmezliği

Solunum sistemi hastalıkları
Yaygın: Epistaksis
Yaygın olmayan: Hemoptizi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Kaşıntı (yaygın olmayan jeneralize kaşıntı dahil), döküntü, ekimoz
Yaygın olmayan: Ürtiker, deri ve derialtı kanaması

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipotansiyon, hematom
Bilinmeyen: Perkutan girişim ardından oluşan psödoanevrizma*

[A] : majör ortopedi ameliyatı sonrası gözlenmiştir;
[B] : VTE tedavisinde <55 yaş kadınlarda çok yaygın olarak gözlenmiştir.

*Bu reaksiyonlar faz III çalışmalar dışındaki diğer klinik çalışmalarda, alt ekstremitelerinde majör

ortopedik ameliyat geçiren hastalarda, derin ven trombozu (DVT) için ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi için tedavi edilen hastalarda veya inme ve sistemik embolinin engellenmesi için tedavi edilen hastalarda ortaya çıkmıştır.

Ek olarak, diğer klinik çalışmalarda, perkütan müdahale sonrasında vasküler psödoanevrizma oluşumu bildirilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı
Farmakolojik etki mekanizmasına bağlı olarak, XARELTO posthemorajik anemi ile sonuçlanabilecek, herhangi bir doku ve organda açık ya da gizli kanama riskinde artışla ilişkili olabilir. Kanama riski kontrol altında olmayan şiddetli arteriyel hipertansiyonu olan ve/veya eşzamanlı olarak hemostazı etkileyen ilaçlar almakta olan hastalar gibi belirli hasta gruplarında artabilir (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"). Bulgular, semptomlar ve ciddiyet (olası bir fatal sonlanım dahil), kanamanın ve/veya aneminin yerleşimi ve derecesi ya da boyutuna göre değişecektir (bkz. bölüm "4.9 Doz aşımı ve tedavisi-Kanamanın kontrolü").

Klinik çalışmalarda, mukoza kanaması (epistaksis, dişeti kanaması, gastrointestinal kanama, genitoüriner kanama gibi) ve anemi, VKA tedavisiyle kıyaslandığında uzun süreli rivaroksaban tedavisinde daha sık görülmüştür. Gizli kanama tespitinde yeterli klinik incelemeye ek olarak, hemoglobin/hematokrit laboratuvar testlerinin yapılmasının değerli olabileceği kabul edilmektedir. Kanama riski belirli hasta gruplarında (örn. kontrol edilmeyen şiddetli atriyel hipertansiyon) ve/veya hemostazı etkileyen eş zamanlı tedavilerde artabilir (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri / Kanama riski"). Adet kanaması şiddetlenebilir ve/veya uzayabilir.

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 pektoris gibi kardiyak iskemi semptomları gözlenmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Kanama ya da diğer advers reaksiyonlar olmaksızın 600 mg doza dek seyrek doz aşımı olgusu bildirilmiştir. Sınırlı emilimi nedeniyle 50 mg ve üzerindeki supraterapötik dozlarda ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artışın görülmediği tavan etkisi olması beklenir.

Rivaroksabanın farmakodinamik etkisini antagonize eden spesifik bir antidot bulunmamaktadır. XARELTO doz aşımı durumunda emilimi azaltmak için aktif kömür kullanımı düşünülebilir. Plazma proteinlerine bağlanmanın yüksekliği nedeniyle rivaroksabanın diyaliz ile temizlenmesi beklenmemektedir.

Kanamanın kontrolü:
Rivaroksaban kullanan bir hastada kanama komplikasyonu meydana gelirse, bir sonraki uygulaması geciktirilmeli ya da uygunsa sonlandırılmalıdır. Rivaroksabanın yarılanma ömrü yaklaşık 5 - 13 saattir. Tedavi kanamanın yerine ve şiddetine göre uyarlanmalıdır.

Uygun semptomatik tedavi olarak, mekanik kompresyon (ör. ciddi burun kanaması için), cerrahi hemostaz gibi kanama kontrol işlemleri, sıvı replasmanı, hemodinamik destek, kan ürünleri (ilişkili anemi ya da koagülopatiye göre kırmızı kan hücresi paketi ya da taze donmuş plazma) ya da trombositler düşünülebilir.

Yukarıdaki önlemler ile kanama kontrol edilemezse, protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktive protrombin kompleks konsantresi (APCC) ya da rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi özgün bir geri dönüştürücü prokoagülan kullanımı düşünülmelidir. Ancak, XARELTO kullanan kişilerde halen bu ürünlerin kullanımına ilişkin klinik deneyim çok sınırlıdır. Öneri, sınırlı klinik olmayan verilere dayanmaktadır. Rekombinant Faktör VIIa'nın yeniden doz ayarlaması düşünülebilir ve kanamanın iyileşmesine dayalı olarak titre edilebilir.

Protamin sülfat ve K vitamininin rivaroksabanın antikoagülan aktivitesini etkilemesi beklenmez. XARELTO kullanan kişilerde antifibrinolitik ilaçlarla (traneksamik asit, aminokaproik asit) deneyim bulunmamaktadır. XARELTO kullanan kişilerde sistemik hemostatik desmopresin ve aprotinin yarar ya da deneyimine ilişkin bilimsel gerekçe 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 yollarlarla 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. Rivaroksaban trombin (aktive Faktör II) inhibe etmez ve trombosit üzerinde hiçbir etki gösterilememiştir.

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 kullanılamadığından, PTZ okuması saniyeler içinde yapılmalıdır.

DVT tedavisi ile rekürren DVT ve PE önlenmesi için rivaroksaban kullanan hastalarda günde 2 kez 15 mg ya da günde tek doz 20 mg tablet alımından 2-4 saat sonra (maksimum etki zamanında), 5/95 persantil PTZ (Neoplastin) sırasıyla 16- 33 saniye ve 15-30 saniye arasında değişmiştir. En düşük ilaç konsantrasyonunda (tablet alımından 8 - 16 saat sonra) günde iki kez alınan 15 mg için 5/95 yüzdeleri 14 ile 25 saniye aralığında ve günde bir kez alınan 20 mg için (tablet alımından 18-30 saat sonra) 13 ile 21 saniye aralığında olmuştur.

Nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan ve inme ve sistemik embolizm önlenmesi için rivaroksaban kullanan hastalarda günde tek doz 20 mg tablet ya da orta derecede böbrek yetmezliğinde günde tek doz 15 mg alımından 1-4 saat sonra (maksimum etki zamanında), 5/95 persantil PTZ (Neoplastin) sırasıyla 14-40 saniye ve 10-50 saniye arasında değişmiştir. En düşük ilaç konsantrasyonunda (tablet alımından 16 - 36 saat sonra) günde bir kez 20 mg ile tedavi edilen hastalarda 5/95 yüzdeleri 12 ile 26 saniye aralığında ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan günde bir kez 15 mg ile tedavi edilen hastalarda 12 ile 26 saniye aralığında olmuştur.

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.

Klinik rutinde XARELTO ile tedavi sırasında koagülasyon parametrelerinin izlenmesine gerek olmamasına karşın, klinik olarak endike olduğunda hemostatik durum yukarıda açıklandığı şekilde test edilerek değerlendirilebilir.

Nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde klinik etkililik ve güvenlilik:

XARELTO klinik programı nonvalvüler atrial fibrilasyon (AF) hastalarında inme ve sistemik embolizm önlenmesi için XARELTO etkinliğini göstermek icin tasarlanmıştır.

Çift kör pivot çalışması ROCKET AF çalışmasında 14264 hasta XARELTO 20 mg oral günde tek doz (orta derecede renal yetmezliği olan CrC: 30-49 ml/dk hastalarında 15 mg oral günde tek doz) ya da INR hedefi 2.5 (terapötik aralık 2.0 -3.0) olacak şekilde varfarin tedavisine randomize edilmiştir. Tedavideki medyan zaman 19 ay olup toplam tedavi süresi 41 aya kadar sürmüştür.

Hastaların %34.9'u ASA tedavisi ve %11.4'ü amiodaron dahil sınıf III antiaritmik kullanmaktaydı.

Birincil kompozit sonlanım noktası olan inme ve SSS (santral sinir sistemi) ile ilgili olmayan sistemik embolizm için XARELTO, en az varfarin kadar etkili olmuştur. Tedavi uygulanmakta olan protokol başına popülasyonda inme veya sistemik embolizm, rivaroksaban kullanan 188 hastada (yılda %1,71) ve varfarin kullanan 241 hastada gerçekleşmiştir (yılda %2,16) (asgari üstünlük için HR 0,79; %95 CI, 0,66 – 0,96; P<0,001). ITT'ye göre analiz edilen tüm randomize hastalar arasında birincil olaylar

rivaroksaban kullanımında 269 kez (yılda %2,12) ve varfarin (yılda %2,42) kullanımında 306 kez gerçekleşmiştir (HR 0,88; %95 CI, 0,74 – 1,03; asgari üstünlük için P<0,001; üstünlük için P=0,117). ITT analizinde hiyerarşik sırada test edildiği şekilde ikincil son noktaların sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Başlıca güvenlilik neticesinin oluş sıklığı oranı (majör ve majör olmayan klinik olarak önemli kanama olayları) her iki tedavi grubu için de aynı olmuştur (bkz. Tablo 3).

Tablo 2: Faz III ROCKET AF Etkililik sonuçları

	• Nonvalvular atriyel fibrilasyon hastalarında ITT etkililik analizleri		
Tedavi, dozaj	XARELTO 20 mg günde bir kez (orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda 15 mg günde bir kez) Olay hızı (100 hasta /-yıl)	2,5'lik hedef INR'ye titre edilen varfarin. (terapötik aralık 2,0 ila 3,0) Olay hızı (100 hasta /-yıl)	Tehlike oranı (%95 CD p-değeri, üstünlük testi
İnme ve SSS olmayan sistemik embolizm	269 (%2,12)	306 (%2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
İnme. SSS dışı sistemik embolizm ve vasküler ölüm	572 (%4,51)	609 (%4,81)	0,94 (0,84- 1,05) 0,265
İnme. SSS dışı sistemik embolizm vasküler ölüm ve Miyokard infarktüsü	659 (%5,24)	709 (%5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
İnme	253 (%1,99)	281 (%2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
SSS dışı sistemik embolizm	20 (%0,16)	27 (%0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Miyokard infarktüsü	130 (%1,02)	142 (%1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tablo 3: Faz III ROCKET AF çalışması güvenlilik sonuçları			
Çalışma Populasyonu	**Nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan hastalar** [a)]		
Tedavi Dozu	XARELTO 20 mg oral günde bir kez (CrC: 30-49 ml/dk olan hastalarda 15 mg oral günde bir kez) N=7111 Olay oranı (100 hasta /yıl)	Varfarin hedef INR 2.5 için titre edilmiş (terapötik aralık 2.0 - 3.0) N=7125 Olay oranı (100 hasta /yıl)	Risk oranı (%95 GA) p değeri
Majör ve majör olmayan klinik olarak önemli kanama olayları	1475 (%14.91)	1449 (%14.52)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Majör kanama olayları	395 (%3.60)	386 (%3.45)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Ölüm **	27 (%0.24)	55 (%0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Kritik Organ Kanamaları **	91 (%0.82)	133 (%1.18)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
İntrakranial kanama **	55 (%0.49)	84 (%0.74)	0.67 (0.47 – 0.93) 0.019
Hemoglobin düşüşü**	305 (%2.77)	254 (%2.26)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
≥2 ünite paketlenmiş kırmızı kan hücresi veya tam kan transfüzyonu**	183 (%1.65)	149 (%1.32)	1.25 (1.01 – 1.55) 0.044
Majör olmayan klinik olarak önemli kanama olayları	1185 (%11.80)	1151 (%11.37)	1.04 (0.96 - 1.13) 0.345
Tüm nedenlere bağlı mortalite	208 (%1.87)	250 (%2.21)	0.85 (0.70 – 1.02) 0.073
a) Güvenlilik populasyonu, tedavide ** nominal olarak anlamlı			

Venöz tromboembolizmin (VTE) tedavisinde klinik etkililik ve güvenlilik:
XARELTO klinik programı XARELTO'nun akut DVT başlangıç ve sürdürme tedavisi ile rekürren DVT ve PE önlenmesinde etkililiğini göstermek icin tasarlanmıştır.
4600'den fazla hasta randomize, kontrollü faz III klinik çalışmalarına (Einstein DVT ve Einstein Uzatma) katılmıştır.
İki çalışmanın toplam birleşik tedavi süresi 21 aydır.

Einstein DVT çalışmasında 3449 akut DVT hastası DVT tedavisi ile rekürren DVT ve PE önlenmesi icin çalışılmıştır. Tedavi süresi araştırıcının klinik yargısına göre 3, 6 veya 12 aya kadar sürmüştür.

Akut DVT için başlangıçtaki 3 haftalık tedavide 15 mg XARELTO günde iki kez uygulanmıştır. Ardından günde tek doz 20 mg XARELTO kullanılmıştır.

Karşılaştırma tedavi rejimi en az 5 gün PT/INR terapötik aralığa gelene dek (≥2.0) K vitamini antagonisti ile birlikte enoksaparin tedavisini içermektedir. Tedavi PT/INR değerlerinin terapötik aralıkta (2.0 - 3.0) kalmasını sağlayacak biçimde doz ayarı yapılmış K vitamin antagonisti ile sürdürülmüştür.

Einstein Uzatma çalışmasında DVT ya da PE geçirmiş 1,197 hasta rekürren DVT ve PE önlenmesi için çalışılmıştır. 6 ila 12 aylık DVT tedavi süresini tamamlamış hastalarda , araştırıcının klinik yargısına göre ilave 6 veya 12 ay daha tedavi sürdürülmüştür. XARELTO 20 mg günde tek doz rejimi plasebo ile karşılaştırılmıştır.

Her iki faz III çalışması da önceden belirlenmiş aynı primer ve sekonder etkililik sonuçlarını kullanmıştır. Primer etkililik sonucu rekürren DVT ve fatal ya da non-fatal PE birleşimi olarak tanımlanan semptomatik rekürren VTE olmuştur. Sekonder etkililik sonucu rekürren DVT, non-fatal PE ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin birleşimi olarak tanımlanmıştır.

Einstein DVT çalışmasında (bkz. Tablo 4) rivaroksabanın birincil etkililik neticesi için en az enoksaparin/VKA kadar etkili olduğu gösterilmiştir ($p < 0.0001$ (asgari üstünlük testi); tehlike oranı: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (üstünlük testi)). Önceden belirtilen net klinik faydanın 0,67'lik tehlike oranıyla birlikte ((%95 CI= 0,47–0,95), nominal p değeri p=0,027) rivaroksaban lehinde olduğu bildirilmiştir. INR değerleri, ortalama 189 günlük ortalama tedavi süresi için %60,3 sıklıkla ve 3-, 6- ve 12 aylık amaçlanan tedavi süresi gruplarında sırasıyla %55,4, %60,1 ve %62,8 sıklıkla terapötik aralık içinde kalmıştır. Enoksaparin/VKA grubunda, eşit boyutlu üçlüler ile nükseden VTE (etkileşim için (P=0,932) insidansında ortalama merkez TTR seviyesi (Hedefte Zaman INR Aralığı 2,0 - 3,0) arasında net bir ilişki olmamıştır. Merkeze göre en yüksek üçlü dahilinde rivaroksabanın varfarin karşısındaki tehlike oranı 0,69 olmuştur (%95 CI, 0,35 - 1,35).

Birincil güvenlilik neticesinin oluş sıklığı oranlarının (majör veya majör olmayan klinik olarak önemli kanama olayları) yanı sıra, ikincil güvenlilik neticesinin oluş sıklığı da (majör kanama olayları) her iki tedavi grubu için de aynı olmuştur.

Einstein Uzatma çalışmasında (bkz. Tablo 5) XARELTO primer ve sekonder etkililik sonuçlarında plasebodan üstün bulunmuştur. Birincil güvenlilik sonucu (majör kanama olayları) için XARELTO 20 mg günde tek doz rejimi ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre anlamlı olmayan sayısal olarak daha yüksek insidans oranları saptanmıştır. Sekonder güvenlilik sonucu (majör ya da klinik ile ilişkili majör olmayan kanama olayları) XARELTO 20 mg günde tek doz rejimi ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha yüksek oranlar göstermiştir.

Hem Einstein DVT hem de Einstein Uzatma çalışmalarında, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar(CrC: 30-49 ml/dak), kreatinin klerensi 50 ml/dakika ve üzerinde

olan hastalarla aynı dozda tedavi edilmiştir (ilk üç hafta boyunca günde iki kez 15 mg ve 22. günden sonrasında günde bir kez 20 mg).

Tablo 4: Faz III Einstein DVT çalışması etkililik ve güvenlilik sonuçları		
Çalışma Populasyonu	**Semptomatik akut derin ven trombozu olan 3449 hasta**	
Tedavi Dozu ve Süresi	XARELTO 3 hafta günde iki kez 15 mg ardından günde bir kez 20 mg 3, 6 ya da 12 ay N=1731	5 gün Enoksaparin ardından VKA 3, 6 ya da 12 ay N=1718
Semptomatik rekürren VTE*	36 (%2.1)	51 (%3.0)
Semptomatik rekürren PE	20 (%1.2)	18 (%1.0)
Semptomatik rekürren DVT	14 (%0.8)	28 (%1.6)
Semptomatik PE ve DVT	1 (%0.1)	0
Fatal PE/PE dışlanamayan ölüm	4 (%0.2)	6 (%0.3)
Majör kanama olayı	14 (%0.8)	20 (%1.2)
* p: < 0.0001 (eşit etkinlik), 0.076 (üstünlük) HR: 0.680 (0.443 - 1.042)		

Tablo 5: Faz III Einstein Uzatma çalışması etkililik ve güvenlilik sonuçları		
Çalışma Populasyonu	**1197 hasta tedaviye ve rekürren venöz tromboembolizm önlenmesine devam etmiştir**	
Tedavi dozu ve süresi	XARELTO 20 mg günde bir kez 6 ya da 12 ay N=602	Plasebo 6 ya da 12 ay N=594
Semptomatik rekürren VTE*	8 (%1.3)	42 (%7.1)
Semptomatik rekürren PE	2 (%0.3)	13 (%2.2)
Semptomatik rekürren DVT	5 (%0.8)	31 (%5.2)
Fatal PE/PE dışlanamayan ölüm	1 (%0.2)	1 (%0.2)
Majör kanama olayları	4 (%0.7)	0 (%0.0)
Klinik olarak ilişkili majör olmayan kanama	32 (%5.4)	7 (%1.2)
* p: < 0.0001 (üstünlük) HR: 0.185 (0.087 - 0.393)		

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 alımından sonra rivaroksaban hızla emilir ve maksimum konsantrasyonlar (Cmaks) 2-4 saatte görülür. Rivaroksabanın oral emilimi neredeyse tamdır ve mutlak biyoyararlanımı 10 mg doz için açlık/tokluk durumundan bağımsız olarak yüksektir (%80-%100). Yemeklerle alınması, 10 mg doz için, rivaroksabanın Cmaks ve EAA (eğri altı alan) değerlerini etkilemez. XARELTO 10 mg tablet yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. bölüm "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli").

Emilim miktarının azalması nedeniyle 20 mg tablet için oral biyoyararlanım açlık koşulunda %66 olarak saptanmıştır. XARELTO 20 mg tablet gıdalarla birlikte alındığında açlık durumuna göre ortalama EAA değerinin %39 arttığı gözlenmiş ve neredeyse tam emilim ve yüksek oral biyoyararlanım göstermiştir. XARELTO 15 mg ve 20 mg gıdalarla birlikte alınmalıdır (bkz. bölüm "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli").
Rivaroksaban farmakokinetiği 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 (Vss) yaklaşık 50 litre 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. *İn 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. 1 mg dozun intravenöz uygulamasından sonra, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 4.5 saattir. Oral uygulamanın ardından eliminasyon absorpsiyon oranıyla ilişkili hale gelir. Rivaroksabanın plazmadan eliminasyonu genç bireylerde 5-9 saatlik, yaşlılarda 11-13 saatlik terminal yarılanma ömrü ile gerçekleşir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:
Rivaroksabanın farmakokinetik özellikleri, aç karnına alınan günde bir defa yaklaşık 15 mg'ye kadar neredeyse doğrusaldır. Tokluk koşulunda XARELTO 10 mg, 15 mg ve 20 mg tablet doz oransallığı göstermiştir. Daha yüksek dozlarda rivaroksaban, düşük biyoyararlanım ile çözünmeyle sınırlı absorpsiyon ve yüksek dozla azalan absorpsiyon oranı sergiler.

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"). Doz ayarlaması gerekli değildir.

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"). Doz ayarlaması gerekli değildir.

Çocuklar ve ergenler:
Çocuk 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:
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.

XARELTO, koagülapati ile ilişkili karaciğer hastalarında ve Child Pugh B ve C'li sirozlu hastalar dahil klinik açıdan önemli kanama riski taşıyan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Konrendikasyonlar").

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.
Plazma proteinlerine bağlanmanın yüksekliği nedeniyle rivaroksabanın diyaliz ile temizlenmesi beklenmemektedir.

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.

Hastalarda farmakokinetik veriler
Akut DVT'nin tedavisi için günde bir kez 20 mg rivaroksaban alan hastalarda, dozdan 2 - 4 saat ve yaklaşık 24 saat sonra (doz aralığı sırasında kabaca maksimum ve minimum konsantrasyonları temsil eden) geometrik ortalama konsantrasyon (%90 tahmin aralığı) sırasıyla 215 (22 - 535) ve 32 (6 - 239) µg/l olmuştur.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki
Rivaroksaban plazma konsantrasyonu ile birkaç FD son noktası (Faktör Xa inhibisyonu, PT, aPTT, Heptest) arasındaki farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) ilişki, geniş bir doz aralığı (günde iki defa 5 - 30 mg) uygulamasından sonra değerlendirilmiştir. Rivaroksaban ve Faktör Xa aktivitesi arasındaki ilişki en iyi E_{maks} modeliyle açıklanmıştır. PT için doğrusal kesişim modeli genel olarak verileri daha iyi açıklamıştır. Kullanılan farklı PT reaktiflerine bağlı olarak eğim önemli oranda farklılık göstermiştir. Neoplastin PT kullanıldığında, başlangıç PT değeri yaklaşık 13 saniyedir ve eğim yaklaşık 3 - 4 saniye/(100 µg/l)'dir. Faz II ve III'te FK/FD analizlerinin sonuçları, sağlıklı gönüllülerde elde edilen verilerle tutarlı olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Güvenlilik farmakolojisi, tek doz ve tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, fototoksisite, karsinojenesite ve üreme toksikolojisinin konvansiyonel ve uygun verilerine dayalı klinik olmayan güvenlilik değerlendirmesi insanlar için özel bir tehlike içermemektedir.

Rivaroksabanın test edilen en yüksek dozlarında organa özgü toksisite gözlenmemiştir.

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.

Tekrar doz toksisite çalışmalarında gözlemlenen etkiler, esasen rivaroksabanın abartılı farmakodinamik aktivitesinden kaynaklanmıştır. Sıçanlarda, yüksek IgG ve IgA plazma düzeyleri klinik olarak ilgili maruziyet düzeylerinde görülmüştür.

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 (etki gözlenmeyen düzey) belirlenememiştir. 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 (advers etki gözlenmeyen düzey), sıçanlarda 12.5 mg/kg, köpeklerde ise 5 mg/kg'dır.

Karsinojenisite:
Rivaroksaban insanlardaki maruziyet düzeyinde (fare) ve 3.6 katında (sıçan) 60 mg/kg/gün doza dek test edilmiştir.
Rivaroksaban sıçan ve farelerde karsinojenik 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. Abartılı 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 [^{14}C] 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 değerin 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").

Hayvan çalışmaları, rivaroksabanın farmakolojik etki şekliyle ilgili üreme toksisitesi göstermiştir (örn. kanamalı komplikasyonlar). Klinik olarak ilgili plazma konsantrasyonlarında, embriyo-fetal toksisite (implamantasyon sonrası kayıp, gerilemiş/ilerlemiş kemikleşme, karaciğerde çoklu açık renkli noktalar) ve yaygın şekil bozukluklarına artan insidansın yanı sıra plasentada değişiklikler gözlenmiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal çalışmalarda, annelere toksik olan dozlarda yavru canlılığında azalma gözlenmiştir.

Laktasyon:
[^{14}C] işaretli rivaroksaban oral yol ile, emziren Wistar sıçanlarına (doğum sonrası 8 ila 10. günde), tek doz olarak 3mg/kg vücut ağırlığı olacak şekilde uygulanmıştır.

Uygulanan doza göre düşük seviyede rivaroksabanla ilişkili [^{14}C] 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 mikronükleus testinde herhangi bir genotoksisite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı maddeler
- Mikrokristalimsi selüloz
- Kroskarmelloz sodyum
- Hipromelloz 5 cP
- Laktoz monohidrat
- Magnezyum stearat
- Sodyum lauril sülfat

Film Kaplama
- 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.
28 ve 42 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

133/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.07.2012
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-