KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri gerekmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ROVARAN 15 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Rivaroksaban 15 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz (sığır kaynaklı laktoz) 19,50 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Sert Kapsül
Beyaz renkte toz içeren, kapak ve gövde kısmı opak sarı renkte ‘‘3’’ numara HPMC kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

ROVARAN, non-valvüler 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.

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

ROVARAN, yetişkin hastalarda Pulmoner Embolizm (PE) tedavisi ile rekürren PE ve DVT'nin önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi
Önerilen doz günde 1 kez 20 mg'dır. Bu doz aynı zamanda önerilen maksimum dozdur. Tedaviye, inme ve sistemik embolizmden korumanın kanama riskinden ağır bastığı sürece uzun süre devam edilmelidir (bkz. 4.4 bölüm "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Bir doz unutulursa, hasta ROVARAN'ı hemen almalı ve ertesi gün, önerildiği gibi günde bir kez almaya devam etmelidir. Aynı gün içerisinde unutulan dozu telafi etmek için doz alımı ikiye katlanmamalıdır.

Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Embolizm (PE) tedavisinde ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesinde
Akut DVT ve PE başlangıç tedavisi için önerilen doz, ilk üç hafta **günde iki kez** ROVARAN 15 mg, daha sonra tedavinin devamı ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi için **günde tek doz** ROVARAN 20 mg'dır.

Majör geçici risk faktörlerinin (örn. kısa süre önce majör ameliyat veya travma) tetiklediği DVT'si veya PE'si olan hastalarda kısa süreli tedavi (en az 3 ay) düşünülmelidir. Majör geçici risk faktörleri ile ilgili olmayan tetiklenmiş DVT veya PE'si, tetiklenmemiş DVT'si veya PE'si veya rekürren DVT veya PE öyküsü olan hastalarda uzun süreli tedavi düşünülmelidir.

Rekürren DVT ve PE'ye yönelik uzatılmış tedavide (en az 6 ay DVT veya PE tedavisinin tamamlanmasının ardından), önerilen doz günde bir kez 10 mg'dır. Komplike komorbiteleri olan veya günde bir kez ROVARAN 10 mg ile uzatılmış tedavide rekürren DVT veya PE geliştirmiş hastalar gibi rekürren DVT veya PE riski yüksek olarak değerlendirilen hastalarda, günde bir kez ROVARAN 20 mg düşünülmelidir.

Tedavinin süresi ve doz seçimi, kanama riskine karşı tedavinin getireceği faydanın dikkatle değerlendirilmesinden sonra kişiye özel olarak belirlenmelidir (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

	Zaman periyodu	Doz planı	Toplam günlük doz
Rekürren DVT ve PE'nin tedavisi ve önlenmesi	İlk 21 gün	Günde iki kez 15 mg	30 mg
	22. gün ve sonrası	Günde bir kez 20 mg	20 mg
Rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi	En az 6 aylık DVT veya PE tedavisinin tamamlanmasının ardından	Günde bir kez 10 mg veya günde bir kez 20 mg	10 mg veya 20 mg

Uygulama şekli:
ROVARAN oral yoldan kullanım içindir.
Kapsüller yemeklerle birlikte alınmalıdır (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Günde iki kez 15 mg tedavi fazında (1-21. günler) bir doz unutulursa:
Hasta günlük 30 mg dozu sağlamak için unuttuğu dozu hemen almalıdır. Bu durumda iki tane 15 mg kapsül birlikte alınabilir. Hasta ertesi gün tedavisine önerildiği gibi günde iki kez 15 mg kapsül ile devam etmelidir.

Günde bir kez tedavi fazında bir doz unutulursa,
Hasta ROVARAN'ı hemen almalı ve ertesi gün önerildiği gibi günde bir kez almaya devam etmelidir. Aynı gün içerisinde unutulan dozu telafi etmek için doz alımı ikiye katlanmamalıdır.

Tedavinin vitamin K antagonistlerinden (VKA) ROVARAN'a değiştirilmesi
İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi için tedavi gören hastalarda, VKA tedavisi durdurulmalı ve INR (Uluslararası normalizasyon oranı) ≤ 3,0 olduğunda ROVARAN tedavisine başlanmalıdır.
DVT, PE ve rekürrensin önlenmesi için tedavi gören hastalarda, VKA tedavisi durdurulmalı ve INR ≤ 2,5 olduğunda ROVARAN tedavisi başlatılmalıdır.
Hastalar VKA tedavisinden ROVARAN'a değiştirilirken, ROVARAN alınmasının ardından INR değerleri yanıltıcı biçimde yükselecektir. INR, ROVARAN'ın antikoagülan aktivitesini ölçmek için geçerli bir ölçüm değildir ve bu nedenle kullanılmamalıdır (bkz. bölüm "4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

Tedavinin ROVARAN'dan vitamin K antagonistlerine (VKA) değiştirilmesi
ROVARAN tedavisinden VKA tedavisine geçiş sırasında yetersiz antikoagülasyon olasılığı mevcuttur. Alternatif herhangi bir antikoagülana geçişte sürekli ve yeterli antikoagülasyon sağlanmalıdır. ROVARAN'ın INR yükselmesine katkıda bulunabileceğine de dikkat edilmelidir.
ROVARAN'dan VKA tedavisine geçilen hastalarda, INR ≥2,0 olana dek VKA eşzamanlı uygulanmalıdır. Değişim periyodunun ilk iki günü için VKA'nın standart başlangıç dozu kullanılmalı ve onu INR testi rehberliğinde VKA dozu takip etmelidir. Hastalar hem ROVARAN ve hem de VKA kullanırken INR ROVARAN'ın bir sonraki dozundan önce test edilmeli ancak önceki dozdan sonra 24 saatten önce test edilmemelidir. ROVARAN'ın kesilmesinin ardından son dozdan 24 saat sonra INR testi güvenilir biçimde yapılabilir (bkz. bölüm "4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" ve bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Tedavinin parenteral antikoagülanlardan ROVARAN'a değiştirilmesi
Halihazırda parenteral bir antikoagülan ile tedavi edilmekte olan hastalarda, parenteral antikoagülan kesilir ve ROVARAN tedavisine parenteral ilacın (örn. düşük molekül ağırlıklı heparin) bir sonraki planlanan dozundan 0 ila 2 saat önce ya da sürekli uygulanan parenteral ilacın (örn. intravenöz fraksiyone olmayan heparin) kesilme zamanında başlanır.

Tedavinin ROVARAN'dan parenteral antikoagülanlara değiştirilmesi
İlk parenteral antikoagülan dozu bir sonraki ROVARAN dozunun alınacağı zamanda uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:
Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi: 15-29 ml/dak) olan hastalardan elde edilen kısıtlı klinik veriler, rivaroksaban plazma konsantrasyonlarının anlamlı derecede arttığına işaret etmektedir. Bu nedenle, ROVARAN bu hasta popülasyonunda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi <15 ml/dak olan hastalarda ROVARAN kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

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

- Non-valvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde önerilen günlük doz, günde bir kez 15 mg'dır (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

- DVT tedavisi, PE tedavisi ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi için: Hastalar ilk 3 hafta günde iki kez 15 mg ile tedavi edilmelidir. Sonrasında, önerilen doz günde 1 kez 20 mg olduğundan hasta ile ilgili değerlendirilen kanama riski rekürren DVT ve PE riskinden fazlaysa günde tek doz 20 mg'den günde tek doz 15 mg'ye olacak şekilde doz azaltılması düşünülmelidir. 15 mg dozun kullanımına yönelik öneri farmakokinetik modellemesine dayanmakta olup bu klinik ortamda çalışılmamıştır (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri", bölüm "5.1 Farmakodinamik özellikler" ve "5.2 Farmakokinetik özellikler"). Önerilen doz günde bir kez 10 mg olduğunda, önerilen doz için doz ayarlaması gerekli değildir.

Hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi: 50 - 80 ml/dak) olan hastalara ROVARAN uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Karaciğer yetmezliği:
ROVARAN, Child Pugh B ve C derecesinde sirozu olan hastalar dahil olmak üzere koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm "4.3 Kontrendikasyonlar" ve "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Geriyatrik popülasyon:
Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Vücut ağırlığı: Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Cinsiyet: Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Pediyatrik popülasyon:
ROVARAN'ın güvenlilik ve etkililiği 0 ile 18 yaş arası çocuklarda belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, 18 yaşından küçüklerde ROVARAN kullanımı önerilmemektedir.

Kardiyoversiyon geçiren hastalar:
Kardiyoversiyona ihtiyaç duyabilecek hastalarda ROVARAN tedavisi başlatılabilir veya sürdürülebilir. Daha önce antikoagülan ile tedavi görmemiş hastalarda transözefajiyal ekokardiyogram (TEE) destekli kardioversiyon için, yeterli antikoagülasyonu sağlamak üzere ROVARAN tedavisi kardiyoversiyondan en az 4 saat önce başlatılmalıdır (bkz. bölüm "5.1 Farmakodinamik özellikler" ve bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").
Tüm hastalar için, kardiyoversiyondan önce hastanın ROVARAN'ı reçete edildiği gibi aldığına dair teyit alınmalıdır. Tedavinin başlatılması ve süresine ilişkin kararlarda kardiyoversiyon geçiren hastalarda antikoagülan tedavisi için yerleşik kılavuz önerileri dikkate alınmalıdır.

Perkütan koroner girişim (PKG) sırasında stent yerleştirilen non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalar:
Oral antikoagülan gereken ve stent yerleşimli PKG uygulanan non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda en fazla 12 ay süreyle bir P2Y12 inhibitörüne ek olarak, günde bir kez 15 mg ROVARAN azaltılmış dozu (veya orta derecede böbrek yetmezliği [kreatinin klerensi: 30 - 49 ml/dak.] olan hastalar için günde bir kez 10 mg ROVARAN) ile ilgili sınırlı deneyim mevcuttur (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve bölüm "5.1 Farmakodinamik özellikler").

4.3. Kontrendikasyonlar

ROVARAN aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,

- Klinik olarak anlamlı aktif kanaması olan hastalarda,

- Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazm varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya omurilik yaralanmaları, yeni geçirilmiş beyin, omurilik veya oftalmoloji ameliyatı, yakın zamanda gelişmiş olan intrakraniyal kanama, bilinen veya şüphelenilen özefagus varisleri, arteriyovenöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal ya da intraserebral vasküler anomaliler gibi majör kanama bakımından anlamlı risk teşkil eden lezyon veya durumlar,

- Açık bir santral venöz veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda fraksiyone olmayan heparin (UFH) kullanılan durumlar veya antikoagülan tedavide geçiş yapılan özel koşullar (bkz. bölüm "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli") hariç olmak üzere, herhangi bir diğer antikoagülan ilaçla [örn. UFH, düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin vb.), heparin türevleri (fondaparinuks vb.) oral antikoagülanlar (varfarin, apiksaban, dabigatran eteksilat, edoksaban vb.)] eşzamanlı tedavi (bkz. bölüm "4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri"),

- Child Pugh B ve C'li siroz hastaları dahil olmak üzere koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riskiyle ilişkili hepatik hastalık (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler"),

- Gebelik ve emzirme döneminde (bkz. bölüm "4.6 Gebelik ve laktasyon").

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi dönemi boyunca antikoagülasyon uygulamaya uygun klinik denetim önerilir.

Kanama riski:

Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, rivaroksaban alan hastaların kanama belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmesi gerekmektedir. Kanama riskinin arttığı durumlarda dikkatle kullanılması tavsiye edilmektedir. Ciddi kanama meydana gelirse rivaroksaban uygulaması kesilmelidir.

Klinik çalışmalarda, mukozal kanamalar (epistaksis, dişeti kanaması, gastrointestinal kanama, anormal vajinal veya artan adet kanaması dahil genitoüriner kanama gibi) ve anemi, VKA tedavisiyle kıyaslandığında uzun süreli rivaroksaban tedavisinde daha sık görülmüştür. Bu yüzden, yeterli klinik gözetime ek olarak, uygun olarak değerlendirilecek şekilde hemoglobin/hematokrite yönelik laboratuvar testleri, gizli kanamayı tespit etmek ve belirgin kanamanın klinik açıdan anlamını tayin etmek için çok değerli olabilir.

Aşağıda ayrıntılı açıklandığı üzere, pek çok hasta alt grubu yüksek kanama riski altındadır. Buna ilaveten, bu hastalar tedavi başlatıldıktan sonra kanama komplikasyonları ve anemi belirti ve semptomları açısından dikkatlice izlenmelidir (bkz. bölüm "4.8 İstenmeyen etkiler").

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

Rivaroksaban ile tedavi rutin maruziyet takibi gerektirmemesine rağmen, kalibre edilmiş kantitatif bir anti-faktör Xa testi ile ölçülmüş rivaroksaban seviyeleri, rivaroksaban maruziyeti bilgisinin doz aşımı ve acil cerrahi gibi klinik kararları almaya yardım edebileceği istisnai durumlarda faydalı olabilir (bkz. Bölüm "5.1 Farmakodinamik özellikler" ve bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Böbrek yetmezliği:
Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.) rivaroksaban plazma düzeyleri, kanama riskinde artışa yol açabilecek şekilde anlamlı derecede (ortalama 1.6 kat) yükselebilir. Rivaroksaban, kreatinin klerensi: 15 - 29 ml/dak. olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi <15 ml/dak. olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" ve bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").
Rivaroksaban eşzamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran başka ilaçlar almakta olan orta derecede (kreatinin klerensi: 30-49 ml/dak)böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm "4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler:
Azol-antimikotikler (ör. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) ya da HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) ile eşzamanlı sistematik tedavi gören hastalarda rivaroksaban önerilmemektedir. Bu etkin maddeler hem CYP3A4'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 (bkz. bölüm "4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

Hastalar, non-steroidal anti-inflamatuvar tıbbi ürünler (NSAİİ'lar), asetilsalisilik asit, trombosit agregasyon inhibitörleri veya seçici serotonin yeniden alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin norepinefrin yeniden alım inhibitörleri (SNRI) gibi hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Ülseratif gastrointestinal hastalık riski olan hastalarda uygun bir proflaktik tedavi düşünülebilir (bkz. bölüm "4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

Diğer kanama riski faktörleri:
Rivaroksaban, diğer antitrombotikler gibi, kanama riskinin arttığı aşağıdaki durumlarda önerilmemektedir:

- Konjenital ya da edinilmiş kanama bozuklukları
- Kontrolsüz ciddi arteriyel hipertansiyon
- Aktif ülser olmaksızın potansiyel olarak kanama komplikasyonuna yol açabilecek diğer gastrointestinal hastalıklar (ör. inflamatuar bağırsak hastalığı, özofajit, gastrit ve gaströzofageal reflü hastalığı)
- Vasküler retinopati
- Bronşiektazi ya da pulmoner kanama öyküsü

Prostetik kalp kapakçığı olan hastalar:
Rivaroksaban, yakın zamanda transkateter aort kapak replasmanı (TAVR) geçirmiş hastalarda tromboprofilaksi için kullanılmamalıdır. Prostetik kalp kapakçıkları olan hastalarda rivaroksabanın güvenliliği ve etkililiğine ilişkin çalışma yapılmamıştır; dolayısıyla rivaroksabanın bu hasta popülasyonu için yeterli anti-koagülasyon sağladığını destekleyen veri mevcut değildir. Bu hastalar için rivaroksaban ile tedavi önerilmemektedir.

Antifosfolipid sendromlu hastalar
Antifosfolipid sendromu tanısı ve tromboz öyküsü bulunan hastalarda, rivaroksaban dahil olmak üzere direkt etkili oral antikoagülan (DOAK) kullanımı önerilmez. Özellikle üçlü pozitif (lupus antikoagülan, antikardiyolipin antikorları ve anti-beta 2-glikoprotein I antikorları) hastalarda, DOAK tedavisi, K vitamini antagonisti tedavisine kıyasla, daha yüksek oranda rekürren trombotik olaylarla ilişkili olabilir.

Perkütan koroner girişim sırasında stent yerleştirilen non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalar:
Klinik veriler, birincil hedefi, perkütan koroner girişim sırasında stent yerleştirilen non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda güvenliliği değerlendirmek olan girişimsel bir çalışmadan elde edilmektedir. Bu popülasyondaki etkililik verileri sınırlıdır (bkz. Bölüm "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" ve "5.1 Farmakodinamik özellikler"). İnme/geçici iskemik atak (TIA) öyküsü olan hastalara ilişkin veri mevcut değildir.

Hemodinamik açıdan stabil olmayan PE hastaları veya tromboliz ya da pulmoner embolektomi gereken hastalar:
Rivaroksabanın hemodinamik açıdan stabil olmayan veya tromboliz ya da pulmoner embolektomi uygulanması söz konusu olan pulmoner embolizm tanılı hastalardaki güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiş olduğundan, rivaroksaban bu gibi klinik durumlarda fraksiyone olmayan (standart) heparine alternatif olarak önerilmemektedir.

Spinal/epidural anestezi veya ponksiyon:
Nöraksiyal anestezi (spinal/epidural anestezi) ya da spinal/epidural ponksiyon uygulandığında, tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antitrombotik ajanlarla tedavi gören hastalarda, uzun dönemli veya kalıcı paraliz ile sonuçlanabilecek epidural ya da spinal hematom gelişme riski meydana gelir.
Bu olaylara ilişkin risk, ameliyat sonrası kalıcı epidural kateterlerin kullanımı sırasında ya da hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımıyla artabilir. Bu risk, travmatik ya da tekrarlanan epidural veya spinal ponksiyon ile de artabilir.
Hastaların nörolojik bozukluk belirti ve semptomlarına (örn. bacaklarda hissizlik ya da zayıflık, bağırsak veya mesane işlev bozuklukları) karşı sık sık izlenmesi gerekmektedir. Eğer nörolojik bozukluk tespit edilirse, acil tanı ve tedavi gerekir. Antikoagüle olmuş hastalarda veya tromboprofilaksi için antikoagüle edilecek hastalarda nöraksiyal müdahaleden önce, doktorun riske karşı olası faydayı değerlendirmesi gerekir. Bu durumlarda rivaroksaban 15 mg'ın kullanımı ile ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır.

Rivaroksaban ve nöraksiyal (epidural/spinal) anestezi veya spinal ponksiyonun eş zamanlı kullanımıyla ilişkilendirilen potansiyel kanama riskini azaltmak için rivaroksabanın farmakokinetik profili göz önünde bulundurulmalıdır. Rivaroksabanın antikoagülan etkisinin düşük olduğu tahmin edildiğinde, epidural kateter veya lomber ponksiyon yerleştirme veya çıkarma işlemi en iyi şekilde yapılır. Bununla birlikte, her hastada yeterli oranda düşük antikoagülan etkiye ulaşma süresi kesin olarak bilinmemektedir.

Epidural kateterin çıkarılması için ve genel FK özelliklere dayalı olarak, son rivaroksaban uygulamasından sonra yarılanma ömrünün en az 2 katı oranda bir süre, yani genç hastalarda en az 18 saat, yaşlı hastalarda ise 26 saat geçmelidir (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler"). Bir sonraki rivaroksaban dozu, kateterin çıkarılmasının üzerinden en az 6 saat geçtikten sonra uygulanmalıdır.

Travmatik ponksiyon meydana geldiği takdirde, rivaroksaban uygulaması 24 saat ertelenmelidir.

İnvazif prosedürler ve cerrahi müdahale öncesinde ve sonrasında doz önerileri:
İnvazif bir işlem ya da cerrahi girişim gerektiğinde, rivaroksaban 15 mg mümkün ise ve hekimin klinik kararına göre girişimden en az 24 saat önce kesilmelidir.
Prosedür geciktirilemeyecek ise, müdahalenin aciliyetine karşı artan kanama riski değerlendirilmelidir.
Rivaroksaban, klinik durumun izin vermesi ve tedavi eden doktorun belirlediği şekilde yeterli hemostaz gerçekleştirilmesi koşuluyla, invazif prosedür veya cerrahi müdahaleden sonra mümkün olan en kısa sürede yeniden başlatılmalıdır (bkz. Bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Geriyatrik popülasyon:
İlerleyen yaşta hemorajik risk artabilir (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik Özellikler").

Dermatolojik reaksiyonlar:
Rivaroksaban kullanımıyla ilişkili olarak pazarlama sonrası gözetim sırasında Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz ve DRESS sendromu dahil olmak üzere, ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm "4.8 İstenmeyen etkiler"). Hastalar bu reaksiyonlar ile ilgili en yüksek riski tedavi sürecinin başlarında taşımaktadır: reaksiyon başlangıcı vakaların büyük bölümünde tedavinin ilk haftalarında meydana gelmektedir. Rivaroksaban, ciddi deri döküntüsü (örn. yayılan, yoğun ve/veya kabarcıklanan) veya mukozal lezyonlarla bağlantılı başka bir hipersensitivite emaresi ilk belirdiğinde kesilmelidir.

Yardımcı maddeler ile ilgili bilgi:
ROVARAN laktoz içerir. Nadir kalıtımsal laktoz ya da galaktoz intoleransı (Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri:
Rivaroksabanın ketokonazol (günde bir kez 400 mg) veya ritonavir ile (günde iki kez 600 mg) eş zamanlı kullanımı, farmakodinamik etkilerde kanama riskinin artmasına yol açabilecek anlamlı artışlarla birlikte, ortalama rivaroksaban EAA'sında 2,6 kat / 2,5 kat artışa ve ortalama rivaroksaban Cmaks'ında 1,7 kat / 1,6 kat artışa yol açmıştır. Bu nedenle, rivaroksabanın 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 CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü inhibitörleridir (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

CYP3A4 veya P-gp gibi rivaroksaban eliminasyon yolaklarından sadece birini kuvvetli bir şekilde inhibe eden aktif maddelerin, rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını daha az oranda arttırması 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'sında 1,5 kat ve Cmaks'ında 1,4 kat artışa yol açar. Klaritromisin ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda potansiyel olarak anlamlı olabilir. (Böbrek yetmezliği olan hastalar için bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

CYP3A4 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. Eritromisin ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda potansiyel olarak anlamlı olabilir.

Hafif böbrek yetmezliği olanlarda, eritromisin (günde üç kez 500 mg), normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlara kıyasla, ortalama rivaroksaban EAA'sında 1,8 kat artışa ve Cmaks'ında 1,6 kat artışa yol açmıştır. Orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda ritromisin, normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlara kıyasla, ortalama rivaroksaban EAA'sında 2,0 kat artışa ve Cmaks'ında 1,6 kat artışa yol açmıştır. Eritromisin böbrek yetmezliğinin etkisine ek bir etki yaratmıştır (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Orta dereceli CYP3A4 inhibitörü olarak değerlendirilen flukonazol (günde bir kez 400 mg), ortalama rivaroksaban EAA değerinde 1,4 ve Cmaks değerinde 1,3 kat artışa yol açar. Flukonazol ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda potansiyel olarak anlamlı olabilir (Böbrek yetmezliği olan hastalar için, bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").
Dronedaron ile mevcut klinik verilerin sınırlı olduğu göz önüne alındığında, rivaroksaban ile aynı anda uygulamadan kaçınılmalıdır.

Antikoagülanlar:
Enoksaparin (40 mg tek doz) ile rivaroksabanın (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 riski nedeniyle, diğer antikoagülanlarla eşzamanlı tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm "4.3 Kontrendikasyonlar" ve bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

NSAİİ/trombosit agregasyon inhibitörleri:
Rivaroksaban (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.
Rivaroksaban 500 mg asetilsalisilik asit ile birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşimler gözlemlenmemiştir.
Klopidogrel (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 korele olmayan artış gözlenmiştir.

Hastalar NSAİİ'lar (asetilsalisilik asit dahil) ve trombosit agregasyon inhibitörleri ile eş zamanlı olarak tedavi görüyorsa dikkatli olunmalıdır, zira bu tıbbi ürünler tipik olarak kanama riskini arttırmaktadır (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

SSRI'lar/SNRI'lar:
Diğer antikoagülanlarda olduğu gibi, trombositler üzerindeki bildirilmiş etkileri nedeniyle SSRI veya SNRI'ların eş zamanlı kullanımı durumunda hastaların kanama riskinin yükselme olasılığı bulunmaktadır. Rivaroksaban klinik programında eş zamanlı kullanıldığında, tüm tedavi gruplarında majör veya non-majör klinik olarak anlamlı kanama oranlarının sayısal olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Varfarin:
Hastaların vitamin K antagonisti varfarinden (INR 2,0 - 3,0) rivaroksabana (20 mg) ya da rivaroksabandan (20 mg) varfarine (INR 2,0 - 3,0) değiştirilmesi PTZ/INR (Neoplastin) testinde beklenenden fazla artışa (12'ye varan münferit INR değerleri gözlenebilir) yol açmıştır, buna karşılık aPTT, faktör Xa (Fxa) aktivite inhibisyonu ve endojen trombin potansiyeli üzerindeki etkiler aditif olmuştur.

Değişim periyodu sırasında, rivaroksabanın farmakodinamik etkileri test edilmek istendiğinde, anti-faktör Xa aktivitesi, PiCT (Prothrombinase-induced Clotting Time) ve HepTest® kullanılabilir; bu testler varfarinden etkilenmez. Varfarinin kesilmesinden sonra 4. günden itibaren tüm testler (PT, aPTT, Faktör Xa aktivitesi inhibisyonu ve ETP) yalnızca rivaroksaban etkisini yansıtır.

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

CYP3A4 indükleyicileri:
Rivaroksabanın güçlü CYP3A4 indükleyicisi rifampisin ile beraber uygulanması, ortalama rivaroksaban EAA'sında yaklaşık %50 azalma ile farmakodinamik etkilerinde paralel bir azalmaya neden olur. Rivaroksabanın diğer güçlü CYP3A4 indükleyicileri (ör. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ya da St. John bitkisi (sarı kantaron otu (Hypericum perforatum)) ile eş zamanlı kullanımı da rivaroksaban plazma konsantrasyonunda azalmaya yol açabilir. Bu nedenle, hasta tromboz belirti ve semptomları açısından yakından izlenmediği sürece, güçlü CYP3A4 indükleyicileriyle eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır.

Diğer eş zamanlı tedaviler:
Rivaroksaban, ile midazolam (CYP3A4 substratı), digoksin (P-glikoprotein substratı), atorvastatin (CYP3A4 ve P-gp substratı) ya da omeprazol (proton pompası inhibitörü), arasında eşzamanlı uygulandığında klinik olarak anlamlı farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir. Rivaroksaban CYP3A4 gibi majör CYP izoformlarını inhibe etmez ve indüklemez.

Laboratuvar parametreleri:
rivaroksabanın etki mekanizmasına uygun olarak beklendiği üzere, pıhtılaşma parametresi testleri (ör. PTZ, aPTT, Hep Test®) etkilenmektedir (bkz. bölüm "5.1 Farmakodinamik özellikler").

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar rivaroksaban ile tedavi süresince gebe kalmaktan kaçınmalıdır.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda rivaroksabanın güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir.
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm "5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri"). Olası üreme toksisitesi, doğal olarak meydana gelen kanama riski ve rivaroksabanın plasentaya geçtiği yönündeki veriler nedeniyle rivaroksaban gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm "4.3 Kontrendikasyonlar")

Laktasyon dönemi
Rivaroksabanın emziren kadınlarda etkililik ve güvenliliği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen veriler, rivaroksabanın süte geçtiğini göstermektedir. Bu nedenle rivaroksaban emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm "4.3 Kontrendikasyonlar"). Emzirmeyi bırakma veya tedaviyi kesme/tedaviden kaçınma yönünde karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Fertilite üzerindeki etkileri değerlendirmek üzere insanlarda özel rivaroksaban araştırması yürütülmemiştir. Sıçanlarda erkek ve dişi fertilitesine ilişkin bir çalışmada, hiçbir etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm "5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri").

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Rivaroksabanın araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde önemsiz bir etkisi vardır. Senkop (sıklık: yaygın olmayan) ve baş dönmesi (sıklık: yaygın) gibi advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm "4.8 İstenmeyen etkiler"). Bu advers reaksiyonların görüldüğü hastalar araç ya da makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Rivaroksabanın güvenliliği, rivaroksabana maruz bırakılan 53.103 hastanın dahil olduğu on üç faz III çalışmada değerlendirilmiştir (Bkz. Tablo 1).

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

Endikasyon	Hasta sayısı*	Toplam günlük doz	Maksimum tedavi süresi
Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi.	6,097	10 mg	39 gün
Uzun süreli yatan tıbbi hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi	3,997	10 mg	39 gün

Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Embolizmin (PE) tedavisi ve nüksün önlenmesi	6,790	1 – 21. gün: 30 mg 22. gün ve devamında: 20 mg En az 6 ay sonra: 10 mg veya 20 mg	21 ay
Non-valvülar atrial fibrilasyon hastalarında inme ve sistemik embolizmin önlenmesi	7,750	20 mg	41 ay
Akut koroner sendrom (AKS) sonrasında hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	10,225	ASA veya ASA + klopidogrel veya tiklopidin ile birlikte uygulanmak üzere sırasıyla 5 mg veya 10 mg	31 ay
KAH/PAH'lı hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	18,244	ASA ile birlikte uygulanmak üzere 5 mg veya tek başına 10 mg	47 ay
*En az bir doz rivaroksabana maruz kalan hastalar			

Rivaroksaban alan hastalarda en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyon kanamadır (bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve 'Seçilen advers reaksiyonların açıklaması') (Tablo 2). En yaygın olarak bildirilen kanamalar epistaksis (%4,5) ve gastrointestinal kanal hemorajisidir (%3,8).

Tablo 2: Tamamlanmış faz III çalışmaları boyunca rivaroksabana maruz kalan hastalarda kanama* ve anemi olaylarının oranı

Endikasyon	**Herhangi bir kanama**	**Anemi**
Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi geçiren erişkin hastalarda venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi	Hastaların %6,8'i	Hastaların %5,9'u
Uzun süreli yatan tıbbi hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi	Hastaların %12,6'sı	Hastaların %2,1'i
DVT, PE tedavisi ve rekürrensin önlenmesi	Hastaların %23'ü	Hastaların %1,6'sı
Non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme ve sistemik embolizmin önlenmesi	100 hasta-yılı başına 28	100 hasta-yılı başına 2,5
AKS'den sonra hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	100 hasta-yılı başına 22	100 hasta-yılı başına 1,4
KAH/PAH'lı hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	100 hasta-yılı başına 6,7	100 hasta-yılı başına 0,15**

* Tüm rivaroksaban çalışmaları için, bütün kanama olayları toplanır, bildirilir ve karara bağlanır.
** COMPASS çalışmasında, advers olay toplanmasına yönelik seçici yaklaşım uygulandığı için düşük bir anemi insidansı mevcuttur.

Rivaroksaban kullanımında bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları aşağıda özetlenmiştir. İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır. Sıklıklar çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

Faz III klinik çalışmalarında veya pazarlama sonrası kullanımı boyunca hastalarda bildirilen tüm advers reaksiyonlar*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi (ilgili laboratuvar parametreleri dahil)
Yaygın olmayan: Trombositoz (trombosit sayısı artışı dahil)[A], Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, alerjik dermatit, anjiyoödem ve alerjik ödem
Çok seyrek: Anafilaktik şok da dahil olmak üzere anafilaktik reaksiyonlar

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

Göz hastalıkları
Yaygın: Göz kanaması (konjunktival kanama dahil)

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipotansiyon, hematom

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Epistaksis, hemoptizi

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

Hepatobiliyer hastalıklar
Yaygın: Transaminaz artışı
Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği, bilirubin artışı, kan alkalin fosfataz artışı[A], GGT artışı[A] Seyrek: Sarılık, konjuge bilirubin artışı (eş zamanlı ALT artışı ile veya ALT artışı olmadan), kolestaz, hepatit (hepatoselüler yaralanma dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Kaşıntı (nadiren jeneralize kaşıntı dahil), döküntü, ekimoz, deri ve derialtında kanama
Yaygın olmayan: Ürtiker
Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz, DRESS sendromu

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

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın: Ürogenital sistem kanaması (hematüri ve menoraji[B] dahil), renal bozukluk[A] (kan kreatinin artışı, kan üre artışı dahil)
Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği/hipoperfüzyona neden olacak kadar kanamaya sekonder 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)
Seyrek: Lokalize ödem[A]

Araştırmalar
Yaygın olmayan: LDH artışı[A], lipaz artışı[A], amilaz artışı[A]

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar
Yaygın: Prosedür sonrası kanama (postoperatif anemi ve yara kanaması da dahil), kontüzyon, yara yeri sızıntısı[A]
Seyrek: Vasküler psödoanevrizma[C]

[A] : Elektif kalça veya diz protezi replasman cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda VTE'nin önlenmesinde gözlenmiştir.
[B] : <55 yaş kadınlarda çok yaygın olarak DVT, PE tedavisi ve nüksün önlenmesinde gözlenmiştir.
[C] : AKS sonrası (perkütan koroner girişimin ardından) hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesinde yaygın olmayan olarak gözlenmiştir.

*Advers olay toplanmasında önceden tanımlanan seçici bir yaklaşım uygulanmıştır. Advers reaksiyonların insidansı artmadığı ve yeni advers reaksiyon saptanmadığı için, burada belirtilen frekans hesaplamasına COMPASS çalışması verileri dahil edilmemiştir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı
Farmakolojik etki mekanizmasına bağlı olarak, rivaroksaban kullanımı posthemorajik anemi ile sonuçlanabilecek, herhangi bir doku ve organda gelişebilecek açık ya da gizli kanama riskinde artışla ilişkili olabilir. Bulgular, semptomlar ve şiddet (olası bir ölümcül sonlanım dahil), kanamanın ve/veya aneminin yeri, derecesi ya da boyutuna göre değişecektir (bkz. bölüm "4.9
Doz aşımı ve tedavisi-Kanamanın kontrolü").

Klinik çalışmalarda, mukozal kanamalar (epistaksis, dişeti kanaması, gastrointestinal kanama, anormal vajinal veya artan adet kanaması dahil genitoüriner kanama gibi) ve anemi, VKA tedavisiyle kıyaslandığında uzun süreli rivaroksaban tedavisinde daha sık görülmüştür. Bu yüzden, yeterli klinik gözetime ek olarak, hemoglobin/hematokrite yönelik laboratuvar testleri, gizli kanamayı tespit etmek ve uygun olduğu kararı verildiği üzere açık kanamanın klinik açıdan anlamının miktarını tayin etmek için çok değerli olabilir. Kanama riski belirli hasta gruplarında örn. kontrol edilmeyen şiddetli arteriyel 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.

Rivaroksaban 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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.
(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Kanama komplikasyonları ya da diğer advers reaksiyonlar olmaksızın 600 mg doza dek seyrek doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Sınırlı emilimi nedeniyle 50 mg ve üzerindeki supraterapötik dozlarda ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artışın görülmediği tavan etkisi beklenmektedir.
Rivaroksabanın farmakodinamik etkisini antagonize eden spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Rivaroksaban doz aşımı durumunda emilimi azaltmak için aktif kömür kullanımı düşünülebilir.

Kanamanın kontrolü:
Rivaroksaban kullanan bir hastada kanama komplikasyonu meydana gelirse, bir sonraki rivaroksaban uygulaması geciktirilmeli ya da tedavi uygun şekilde sonlandırılmalıdır. Rivaroksabanın yarılanma ömrü yaklaşık 5 - 13 saattir (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler"). Kanamanın kontrolü kanamanın yerine ve şiddetine göre uyarlanmalıdır. Gerektiğinde mekanik kompresyon (örn. şiddetli epistaksis olgusunda), kanama kontrolü işlemleri ile birlikte cerrahi hemostaz, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünleri (anemi ya da koagülopatiye göre kırmızı kan hücresi veya taze donmuş plazma) ya da trombosit gibi uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Yukarıdaki önlemler ile kanama kontrol edilemez ise, protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktive protrombin kompleks konsantresi (APCC) ya da rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi spesifik prokoagülan geri dönüştürücü ajan kullanımı düşünülmelidir. Ancak, rivaroksaban kullanan kişilerde bu ürünlerin kullanımına ilişkin mevcut klinik deneyim çok sınırlıdır.

Öneri, sınırlı klinik olmayan verilere de dayanmaktadır. Rekombinant Faktör VIIa'nın yeniden doz ayarlaması düşünülebilir ve kanamanın iyileşmesine dayalı olarak titre edilebilir. Yerel bulunabilirliğe bağlı olarak, majör kanama durumunda bir hematoloji uzmanı ile konsültasyon düşünülmelidir (bkz. bölüm "5.1 Farmakodinamik özellikler").

Protamin sülfat ve K vitamininin rivaroksabanın antikoagülan aktivitesini etkilemesi beklenmemektedir. Rivaroksaban alan hastalarda traneksamik asitle deneyim sınırlı olup, aminokaproik asit ve aprotinin ile deneyim bulunmamaktadır. Rivaroksaban alan kişilerde, sistemik hemostatik desmopresinin kullanımıyla ilgili olarak fayda açısından bilimsel gerekçe veya deneyim bulunmamaktadır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle rivaroksabanın diyaliz edilebilmesi beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, direkt faktör Xa inhibitörleri

ATC kodu: B01AF01

Etki mekanizması:

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

Faktör Xa'nın inhibisyonu, hem trombin oluşumunu hem de tromboz gelişimini inhibe ederek kan koagülasyon kaskadının intrinsik ve ekstrinsik yolağını kesmektedir. Rivaroksaban trombini (aktive faktör II) inhibe etmez ve trombositler üzerinde hiçbir etki gösterilememiştir.

Farmakodinamik etkiler:
İnsanlarda faktör Xa aktivitesinin doza bağımlı şekilde inhibe olduğu gözlenmiştir. Eğer testte Neoplastin® kullanılır ise, 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 ve valide edildiğinden ve herhangi bir diğer antikoagülan için kullanılamadığından, PTZ okuması saniyeler içinde yapılmalıdır.

DVT ve PE 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 17-32 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 24 saniye aralığında ve günde bir kez alınan 20 mg için (tablet alımından 18-30 saat sonra) 13 ile 20 saniye aralığında olmuştur.

Non-valvüler atrial fibrilasyonu olan ve inme ve sistemik embolizmin 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 değişmektedir. En düşük ilaç konsantrasyonunda (tablet alımından 16 - 36 saat sonra) 5/95 persantil günde bir kez 20 mg ile tedavi edilen hastalarda 12 ile 26 saniye aralığında ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan günde bir kez 15 mg ile tedavi edilen hastalarda 12 ile 26 saniye aralığındadır.

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde (n=22) rivaroksabanın farmakodinamik özelliklerinin geri çevrilmesine ilişkin bir klinik farmakoloji çalışmasında, 3 faktörlü bir PCC (II, IX ve X Faktörleri) ve 4 faktörlü bir PCC (II, VII, IX ve X Faktörleri) olmak üzere iki farklı PCC tipinin tek dozlarının (50 IU/kg) etkileri değerlendirilmiştir. 3 faktörlü PCC, ortalama Neoplastin PT değerlerini 30 dakika içinde yaklaşık 1,0 saniye azaltırken, 4 faktörlü PCC ile yaklaşık 3,5 saniyelik düşüşler gözlenmiştir. Buna karşın, 3 faktörlü PCC, 4 faktörlü PCC'ye kıyasla, endojen trombin oluşumunda değişiklikleri geri çevirme üzerinde daha büyük ve daha hızlı bir genel etki yapmıştır (bkz. bölüm "4.9 Doz aşımı ve tedavisi").

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve HepTest® de doza bağımlı şekilde uzamaktadır ancak rivaroksabanın farmakodinamik etkisini değerlendirmek için önerilmemektedirler. Klinik rutinde rivaroksaban ile tedavi sırasında koagülasyon parametrelerinin izlenmesine gerek yoktur. Ancak, klinik olarak endike olduğunda rivaroksaban seviyeleri kalibre edilmiş kantitatif anti-faktör Xa testleriyle ölçülebilir (bkz. bölüm "5.2 Farmakokinetik özellikler").

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Non-valvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi

Rivaroksaban klinik programı non-valvüler atrial fibrilasyon (AF) hastalarında inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde rivaroksaban etkililiğini göstermek için tasarlanmıştır.

Çift kör pivot ROCKET AF çalışmasında 14264 hasta ya rivaroksaban 20 mg oral günde tek doz (orta derecede renal yetmezliği olan kreatinin klerensi: 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 asetil salisilik asit 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 rivaroksaban, varfarin ile benzer etkili olmuştur. Tedavi uygulanmakta olan protokole göre popülasyonda inme veya sistemik embolizm, rivaroksaban kullanan 188 hastada (yılda %1,71) ve varfarin kullanan 241 hastada gerçekleşmiştir (yılda %2,16) (benzerlik 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 (yılda %2,12) ve varfarin (yılda %2,42) kullanımında 306 olarak gerçekleşmiştir (HR 0,88; %95 CI, 0,74 – 1,03; benzerlik için P<0,001; üstünlük için P=0,117). ITT analizinde hiyerarşik sırada test edildiği şekilde ikincil son noktaların sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Varfarin grubundaki hastalar arasında, INR değerleri zamanın ortalama %55'inde terapötik aralık (2,0 ila 3,0) içindedir (medyan, %58; çeyrekler arası aralık 43 ila 71). Rivaroksabanın etkisi, eşit boyutlarda olan çeyreklerde merkez TTR (2,0 - 3,0 Hedef INR Aralığındaki Zaman) düzeyinde farklılık göstermemiştir (etkileşim için P=0,74). Merkeze göre en yüksek çeyreklik içinde, varfarine karşı rivaroksaban ile Tehlike Oranı (HR) 0,74 olmuştur (%95 CI, 0,49 - 1,12).

Başlıca güvenlilik sonuçlarının insidans oranı (majör ve non-majör klinik olarak anlamlı kanama olayları) her iki tedavi grubu için de benzer olmuştur (bkz. Tablo 4).

Tablo 3: Faz III ROCKET AF etkililik sonuçları

Çalışma popülasyonu	Non-valvular atriyel fibrilasyon hastalarında ITT etkililik analizleri		
Tedavi dozu	Rivaroksaban 20 mg günde bir kez (orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda 15 mg günde bir kez) Olay oranı (100 hasta /yıl)	2,5'lik hedef INR'ye titre edilen varfarin. (terapötik aralık 2,0 ila 3,0) Olay oranı (100 hasta /yıl)	Tehlike oranı (%95 Cl 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-olmayan sistemik embolizm ve vasküler ölüm	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84- 1,05) 0,265
İnme, SSS olmayan 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 olmayan 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 4: Faz III ROCKET AF çalışması güvenlilik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	**Non-valvüler atrial fibrilasyonu olan hastalar** [a)]		
Tedavi Dozu	**Rivaroksaban 20 mg günde bir kez (orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 15 mg günde bir kez) Olay oranı (100 hasta /yıl)**	**Varfarin hedef INR 2,5 için titre edilmiş (terapötik aralık 2,0 - 3,0) Olay oranı (100 hasta /yıl)**	**Tehlike oranı (%95 GA) p değeri**
Majör ve non-majör klinik olarak anlamlı 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
Kanamaya bağlı ölüm *	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritik organ Kanaması *	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
Non-majör klinik olarak anlamlı 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) Tedavi altındaki güvenlilik popülasyonu
* nominal olarak anlamlı

Faz III ROCKET AF çalışmasına ek olarak, merkezi sonuç kararı ile tromboembolik olayları ve majör kanamayı içeren prospektif, tek kollu, ruhsatlandırma sonrası, girişimsel olmayan, açık etiketli, kohort çalışması (XANTUS) yürütülmüştür. Non-valvüler triyal fibrilasyonlu 6785 hasta, klinik uygulamada inmenin ve santral sinir sistemi (SSS) dışı sistemik embolizmin önlenmesi için kaydolmuştur. Ortalama $CHADS_2$ ve HAS-BLED skorları ROCKET AF'de sırasıyla 3,5 ve 2,8 iken, ortalama $CHADS_2$ ve HAS-BLED skorlarının ikisi de XANTUS'ta 2,0 olmuştur. Majör kanama, 100 hasta yılında 2,1 oranında meydana gelmiştir. Ölümcül kanama 100 hasta yılında 0,2 ve intrakraniyal kanama 100 hasta yılında 0,4 olarak bildirilmiştir. İnme veya SSS dışı sistemik embolizm 00 hasta yılında 0,8 olarak kaydedilmiştir.
Klinik uygulamadaki bu gözlemler bu endikasyondaki kanıtlanmış güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Kardiyoversiyon geçiren hastalar:
Kardiyovasküler olayların önlenmesi için, rivaroksabanı dozu ayarlanmış VKA ile karşılaştırmak üzere (2:1 şeklinde randomize) kardiyoversiyon planlanan non-valvüler atriyal fibrilasyonlu 1,504 hasta (daha önce oral antikoagülan kullanmamış ve önceden tedavi alan) ile körleştirilmiş sonlanım noktası değerlendirmeli prospektif randomize, açık etiketli, çok merkezli, keşif amaçlı (exploratory) çalışma (X-VERT) yapılmıştır. TEE kılavuzlu (tedaviden 1- 5 gün önce) veya konvansiyonel kardiyoversiyon (tedaviden en az üç hafta önce) stratejileri kullanılmıştır. Primer etkililik sonucu (tüm inme, geçici iskemik atak, SSS olmayan sistemik embolizm, miyokard enfarktüsü (MI) ve kardiyovasküler ölüm), rivaroksaban grubunda 5 (%0,5) hastada (n = 978) ve VKA grubunda 5 (%1,0) hastada (n = 492; RR 0,50; %95 CI 0,15-1,73; modifiye ITT popülasyonu) meydana gelmiştir. Temel güvenlilik sonucu (majör kanama), rivaroksaban (n = 988) ve VKA (n = 499) gruplarında sırasıyla 6 (%0,6) ve 4 (%0,8) hastada meydana gelmiştir (RR 0,76; %95 Cl 0.21-2,67; güvenlilik popülasyonu). Bu keşif amaçlı (exploratory) çalışma kardiyoversiyon ortamında rivaroksaban ve VKA tedavi grupları arasında benzer etkililik ve güvenlilik göstermiştir.

Perkütan koroner girişim (PKG) sırasında stent yerleştirilen non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalar:
İki rivaroksaban rejimi ve bir VKA rejiminin güvenliliğini karşılaştırmak üzere primer aterosklerotik hastalık için stent yerleştirilen PKG uygulanmış non-valvüler atriyal fibrilasyonlu 2124 hasta ile randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışma (PIONEER AF-PKG) yapılmıştır. Hastalar, genel olarak 12 aylık bir tedavi için 1:1:1 şeklinde randomize edilmiştir. İnme veya TIA öyküsü olan hastalar hariç tutulmuştur.

Grup 1 günde bir kez rivaroksaban 15 mg (kreatinin klerensi: 30 - 49 ml/dk. olan hastalarda günde bir kez 10 mg) ile birlikte P2Y12 inhibitörü almıştır. Grup 2; 1, 6 veya 12 ay boyunca günde iki kere rivaroksaban 2,5 mg artı DAPT (ikili antiplatelet tedavisi, yani klopidogrel 75 mg [veya alternatif P2Y12 inhibitörü] artı düşük dozda asetilsalisilik asit [ASA]) ve ardından günde bir kere rivaroksaban 15 mg (veya kreatinin klerensi: 30 - 49 ml/dk. olan gönüllülerde 10 mg) artı düşük dozda ASA almıştır. Grup 3; 1, 6 veya 12 ay boyunca dozu ayarlanmış VKA artı DAPT'ın ardından dozu ayarlanmış VKA artı düşük dozda ASA almıştır.

Birincil güvenlilik son noktası olan klinik olarak anlamlı kanama olayları, grup 1, grup 2 ve grup 3'te sırasıyla 109 (%15,7), 117 (%16,6) ve 167 (%24,0) gönüllüde meydana gelmiştir (sırasıyla HR 0,59; %95 CI 0,47-0,76; p<0,001 ve HR 0,63; %95 CI 0,50-0,80; p<0,001). Sekonder sonlanım noktası (kardiyovasküler olaylar birleşimi KV ölüm, MI veya inme), grup 1, grup 2 ve grup 3'te sırasıyla 41 (%5,9), 36 (%5,1) ve 36 (%5,2) gönüllüde meydana gelmiştir. Rivaroksaban rejimlerinden her biri, stent yerleştirilen PKG geçirmiş non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında VKA rejimine kıyasla, klinik olarak anlamlı kanama olaylarında anlamlı bir azalma sergilemiştir.

PIONEER AF-PKG'nin primer hedefi, güvenliliği değerlendirmektir. Bu popülasyondaki etkililik verileri (tromboembolik olaylar dahil) sınırlıdır.

DVT ve PE tedavisi ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi
Rivaroksaban klinik programı rivaroksabanın akut DVT ve PE başlangıç ve sürdürme tedavisi ile rekürren DVT ve PE önlenmesinde etkililiğini göstermek için tasarlanmıştır.
12800'den fazla hasta dört randomize, kontrollü faz III klinik çalışmaya (Einstein DVT, Einstein PE ve Einstein Extension ve Einstein Choice) katılmıştır ve ek olarak Einstein DVT ve Einstein PE çalışmalarının havuzlanmış verisi ile önceden belirlenmiş bir analizi yapılmıştır. Tüm çalışmaların toplam birleşik tedavi süresi 21 aydır.

Einstein DVT çalışmasında 3449 akut DVT hastası, DVT tedavisi ile rekürren DVT ve PE önlenmesi için çalışılmıştır (semptomatik PE gösteren hastalar bu çalışmanın dışında tutulmuştur). Tedavi süresi araştırıcının klinik yargısına göre 3, 6 veya 12 aya kadar sürmüştür. Akut DVT için başlangıçtaki 3 haftalık tedavide 15 mg rivaroksaban günde iki kez uygulanmıştır. Ardından günde tek doz 20 mg rivaroksaban kullanılmıştır.

EINSTEIN PE çalışmasında 4832 akut PE hastası, PE tedavisi ve rekürren DVT ve PE önlenmesi için çalışılmıştır. Tedavi süresi araştırıcının kararına bağlı olarak 3, 6 veya 12 aya dek sürmüştür.
Başlangıç akut PE tedavisinde günde iki kez 15 mg rivaroksaban 3 hafta kullanılmıştır. Ardından günde tek doz 20 mg rivaroksaban verilmiştir.

EINSTEIN DVT ve EINSTEIN PE çalışmalarında, en az 5 gün boyunca enoksaparin tedavisi ile K vitamini antagonist tedavisi kombinasyonundan oluşan karşılaştırma tedavi rejimi PT/INR terapötik aralığa gelene dek (≥2,0) uygulanmıştır. Tedavi PT/INR değerlerinin terapötik aralıkta (2,0 - 3,0) kalmasını sağlayacak biçimde doz ayarı yapılmış K vitamin antagonisti ile sürdürülmüştür.

Einstein Extension çalışmasında DVT ya da PE geçirmiş 1197 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. Rivaroksaban 20 mg günde tek doz rejimi plasebo ile karşılaştırılmıştır.

Einstein DVT, PE ve Extension da önceden belirlenmiş aynı primer ve sekonder etkililik sonuçlarını kullanmıştır. Primer etkililik sonucu rekürren DVT ve ölümcül ya da ölümcül olmayan PE birleşimi olarak tanımlanan semptomatik rekürren VTE olmuştur. Sekonder etkililik sonucu rekürren DVT, ölümcül olmayan PE ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin birleşimi olarak tanımlanmıştır.

Einstein Choice çalışmasında, 6-12 aylık antikoagülan tedavisini tamamlamış doğrulanmış semptomatik DVT ve/veya PE'li 3396 hasta üzerinde, ölümcül PE veya ölümcül olmayan semptomatik rekürren DVT veya PE'nin önlenmesi için çalışılmıştır. Devam eden terapötik dozlu antikoagülan için endike hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır. Tedavi süresi, bireysel randomizasyon tarihine bağlı olarak 12 ay kadardır (medyan: 351 gün). Günde bir kez rivaroksaban 20 mg ve günde bir kez rivaroksaban 10 mg, günde bir kez 100 mg asetilsalisilik asit ile karşılaştırılmıştır.

Primer etkililik sonucu, rekürren DVT veya ölümcül ya da ölümcül olmayan PE birleşimi olarak tanımlanan semptomatik rekürren VTE olmuştur.

Einstein DVT çalışmasında (bkz. Tablo 5) rivaroksabanın birincil etkililik neticesi için en az enoksaparin/VKA kadar etkili olduğu gösterilmiştir ($p < 0,0001$ (eşdeğerlik testi); tehlike oranı: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (üstünlük testi)). Önceden belirtilen net klinik faydanın (primer etkililik sonucu artı majör kanama olayları) 0,67 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 sürenin %60,3'dür ve 3-, 6- ve 12 aylık amaçlanan tedavi süresi gruplarında sırasıyla sürenin %55,4, %60,1 ve %62,8 ile terapötik aralık içinde kalmıştır.

Enoksaparin/VKA grubunda, eşit boyutlu üçlülerde ortalama merkez TTR seviyesi ile rekürren VTE (etkileşim (P=0,932) insidansı 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 sonuçlarının görülme oranlarının (majör veya klinik olarak anlamlı non- majör kanama olayları) yanı sıra, ikincil güvenlilik sonuçlarının görülme oranları da (majör kanama olayları) her iki tedavi grubu için benzer olmuştur.

Tablo 5: Faz III Einstein DVT çalışması etkililik ve güvenlilik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	**Semptomatik akut derin ven trombozu olan 3449 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 3, 6 ya da 12 ay N=1731**	**Enoksaparin/VKA[b] 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
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm	4 (%0,2)	6 (%0,3)
Majör veya klinik olarak anlamlı non-majör kanama	139 (%8,1)	138 (%8,1)
Majör kanama olayı	14 (%0,8)	20 (%1,2)
a) 3 hafta boyunca günde iki kez rivaroksaban 15 mg ve ardından günde bir kez 20 mg		
b) En az 5 gün boyunca VKA ile örtüşen ve ardından VKA'nın takip ettiği enoksaparin		
* p: < 0.0001 (önceden belirlenmiş 2,0 HR'ye eşit etkinlik), p=0,076 (üstünlük) HR: 0,68 (0,44 - 1,04)		

Einstein PE çalışmasında (bkz. Tablo 6) rivaroksabanın primer etkililik sonucu için enoksaparin/VKA ile eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (p = 0,0026 (eşit etkinlik testi); HR:1,123 (0,749 – 1,684)).

Önceden belirlenmiş net klinik fayda (primer etkililik sonucu artı majör kanama olayları) 0,849 HR ile bildirilmiştir ((%95 CI: 0,633 - 1,139), nominal p değeri p= 0,275). INR değerleri ortalama 215 günlük ortalama tedavi süresi için sürenin ortalama %63 ile terapötik aralık dahilindedir ve 3, 6 ve 12 aylık amaçlanan tedavi süresi gruplarında sırasıyla sürenin %57, %62 ve %65'i olmuştur. Enoksaparin/VKA grubunda, eşit boyutlu üçte birlik dilimlerde ortalama merkez TTR (2,0 - 3,0'lık Hedef INR Aralığında Süre) seviyesi ve rekürren VTE insidansı arasında açık bir ilişki bulunmamıştır (etkileşim için p=0,082). Merkeze göre en yüksek üçte birlik dilim içinde, varfarin karşısında rivaroksaban ile HR 0,642 olmuştur (%95 CI: 0,277 - 1,484).

Primer güvenlilik sonucu için insidans oranları (majör veya klinik olarak anlamlı non-majör kanama olayları), rivaroksaban tedavi grubunda (%10,3 (249/2412)) enoksaparin/VKA tedavi grubuna (%11,4 (274/2405)) göre biraz daha düşük olmuştur. Sekonder güvenlilik sonucu için insidans (majör kanama olayları), rivaroksaban grubunda (%1,1 (26/2412)), 0,493 HR ile (%95 CI: 0,308 - 0,789) enoksaparin/VKA grubuna (%2,2 (52/2405)) göre biraz daha düşük olmuştur.

Tablo 6: Faz III Einstein PE çalışması etkililik ve güvenlilik sonuçları

Çalışma popülasyonu	**Akut semptomatik pulmoner embolizmi olan 4832 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 3, 6 ve 12 ay N=2419**	**Enoksaparin/VKA[b] 3, 6 ya da 12 ay N=2413**
Semptomatik rekürren VTE*	50 (%2,1)	44 (%1,8)
Semptomatik rekürren PE*	23 (%1,0)	20 (%0,8)
Semptomatik rekürren DVT	18 (%0,7)	17 (%0,7)
Semptomatik PE ve DVT	0	2 (<%0,1)
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm	11 (%0,5)	7 (%0,3)
Majör veya klinik olarak anlamlı non-majör kanama	249 (%10,3)	274 (%11,4)
Majör kanama olayı	26 (%1,1)	52 (%2,2)

a) 3 hafta boyunca günde iki kez rivaroksaban 15 mg ve ardından günde bir kez 20 mg
b) En az 5 gün boyunca VKA ile örtüşen ve ardından VKA'nın takip ettiği enoksaparin
* p< 0,0026 (önceden belirlenmiş 2,0'lık bir HR'ye eşit etkinlik); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Einstein DVT ve EINSTEIN PE çalışma sonuçlarının önceden belirlenmiş havuzlanan analizi yapılmıştır (bkz. Tablo 7).

Tablo 7: Faz III EINSTEIN DVT ve EINSTEIN PE çalışmalarının havuzlanmış analizinden etkililik ve güvenlilik sonuçları

Çalışma popülasyonu	**Akut semptomatik derin ven trombozu ya da pulmoner embolizmi olan 8281 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 3, 6 ve 12 ay N=4150**	**Enoksaparin/VKA[b] 3, 6 ya da 12 ay N=4131**
Semptomatik rekürren VTE*	86 (%2,1)	95 (%2,3)
Semptomatik rekürren PE	43 (%1,0)	38 (%0,9)
Semptomatik rekürren DVT	32 (%0,8)	45 (%1,1)
Semptomatik PE ve DVT	1 (<%0,1)	2 (<%0,1)
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm	15 (%0,4)	13 (%0,3)
Majör veya klinik olarak anlamlı non-majör kanama	388 (%9,4)	412 (%10,0)
Majör kanama olayı	40 (%1,0)	72 (%1,7)

a) 3 hafta boyunca günde iki kez rivaroksaban 15 mg ve ardından günde bir kez 20 mg
b) En az 5 gün boyunca VKA ile örtüşen ve ardından VKA'nın takip ettiği enoksaparin
* p < 0,0001 (önceden belirlenen 1,75 HR'ye eşit etkinlik); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Havuzlanan analizin önceden belirlenen net klinik faydası (primer etkililik sonucu artı majör kanama olayları) 0,771 HR ile bildirilmiştir ((%95 CI: 0,614 - 0,967), nominal p değeri p= 0,0244).
Einstein Extension çalışmasında (bkz. Tablo 8) rivaroksaban, primer ve sekonder etkililik sonuçları açısından plasebodan üstün olmuştur. Primer güvenlilik sonucu (majör kanama olayları) sonucu, plaseboya kıyasla günde bir kez rivaroksaban 20 mg ile tedavi edilen hastalar için önemli olmayan sayısal olarak yüksek insidans oranı gözlenmiştir. Sekonder güvenlilik sonucu (majör veya klinik olarak anlamlı non-majör kanama olayları), plaseboya kıyasla günde bir kez rivaroksaban 20 mg ile tedavi edilen hastalar için daha yüksek oranlar göstermiştir.

Tablo 8: Faz III Einstein Extension çalışmasının etkililik ve güvenlilik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	**Rekürren venöz tromboembolizmin önlenmesi ve sürekli tedavisi için 1197 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 6 veya 12 ay N=602**	**Plasebo 6 veya 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)
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm	1 (%0,2)	1 (%0,2)
Majör kanama olayları	4 (%0,7)	0 (%0,0)
Klinik olarak anlamlı non-majör kanama	32 (%5,4)	7 (%1,2)

a) Günde bir kez 20 mg rivaroksaban
* p <0,0001 (üstünlük); HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

Einstein Choice çalışmasında (bkz. Tablo 9), rivaroksaban 20 mg ve 10 mg'ın ikisi de, primer etkililik sonucu açısından 100 mg asetilsalisilik asitten üstün olmuştur. Primer güvenlilik sonucu (önemli kanama olayları), 100 mg asetilsalisilik asit ile karşılaştırıldığında, günde bir kez rivaroksaban 20 mg ve 10 mg ile tedavi edilen hastalar için benzer olmuştur.

Tablo 9: Faz III Einstein Choice çalışmasının etkililik ve güvenlilik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	**Rekürren venöz tromboembolizmin sürekli önlenmesi için 3396 hasta**		
Tedavi dozu	**Günde bir kez Rivaroksaban 20 mg N= 1107**	**Günde bir kez Rivaroksaban 10 mg N= 1127**	**Günde bir kez ASA 100 mg N= 1131**
Tedavi süresi medyanı [çeyrekler arası aralık]	349 [189-362] gün	353 [190-362] gün	350 [186-362] gün
Semptomatik rekürren VTE	17 (%1,5)*	13 (%1,2)**	50 (%4,4)
Semptomatik rekürren PE	6 (%0,5)	6 (%0,5)	19 (%1,7)
Semptomatik rekürren DVT	9 (%0,8)	8 (%0,7)	30 (%2,7)
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm PE/ölüm	2 (%0,2)	0 (%0,0)	2 (%0,2)
Semptomatik rekürren VTE, MI, inme veya SSS olmayan sistemik embolizm	19 (%1,7)	18 (%1,6)	56 (%5,0)
Majör kanama olayları	6 (%0,5)	5 (%0,4)	3 (%0,3)
Klinik olarak anlamlı non-majör kanama	30 (%2,7)	22 (%2,0)	20 (%1,8)
Semptomatik rekürren VTE veya majör kanama (net klinik fayda)	23 (%2,1)+	17 (%1,5)++	53 (%4,7)

* p<0,001 (üstünlük) günde bir kez ASA 100 mg'a karşı günde bir kez rivaroksaban 20 mg; HR=0,34 (0,20–0,59)
** p<0,001 (üstünlük) günde bir kez ASA 100 mg'a karşı günde bir kez rivaroksaban 10 mg; HR=0,26 (0,14–0,47)
+ Günde bir kez ASA 100 mg'a karşı günde bir kez rivaroksaban 20 mg; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominal)
++ Günde bir kez ASA 100 mg'a karşı günde bir kez rivaroksaban 10 mg; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominal)

Faz III EINSTEIN programına ek olarak, rekürren VTE, majör kanama ve ölümü içeren merkezi sonuç kararı ile prospektif, girişimsel olmayan, açık etiketli kohort çalışması (XALIA) yürütülmüştür. Akut DVT'li 5142 hasta, klinik uygulamada bakım standardı antikoagülasyon tedavisine kıyasla rivaroksabanın uzun süreli güvenliliğinin araştırılması için kaydolmuştur. Rivaroksabanın majör kanama, rekürren VTE ve tüm sebeplerden mortalite oranları sırasıyla %0,7, %1,4 ve %0,5'tir. Yaş, kanser ve böbrek yetmezliği dahil hasta başlangıç özelliklerinde farklılıklar mevcuttur. Ölçülmüş başlangıç farklılıklarına göre ayarlama yapmak için önceden belirlenmiş eğilim puanı katmanlı analiz kullanılmıştır, ancak buna rağmen geri kalan etki karışımı sonuçları etkileyebilir. Majör kanama, rekürren VTE ve tüm sebeplerden mortalite için rivaroksaban ile bakım standardının karşılaştırıldığı ayarlanmış HR sırasıyla 0,77 (%95 CI 0,40 -1,50), 0,91 (%95 CI 0,54 - 1,54)

ve 0,51 (%95 CI 0,24 - 1,07) olmuştur. Klinik uygulamadaki bu sonuçlar bu endikasyondaki belirlenmiş güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Yüksek risk taşıyan üçlü pozitif antifosfolipid sendromlu hastalar
Araştırmacı tarafından desteklenen randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada körlenmiş sonlanım noktası karar verme yaklaşımı kullanılarak tromboz öyküsü ile antifosfolipid sendromu tanısı olan ve tromboembolik olaylar bakımından yüksek risk taşıyan (lupus antikoagülan, antikardiyolipin antikorları ve anti-beta 2-glikoprotein I antikorları şeklindeki 3 fosfolipid testi pozitif olan) hastalarda rivaroksaban ve varfarin karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, rivaroksaban kolundaki hastalarda fazla sayıda olay görülmesi sebebiyle, çalışmaya 120 hasta alındıktan sonra erken dönemde sonlandırılmıştır. Ortalama takip süresi 569 gündür. Ellidokuz hasta rivaroksaban 20 mg (kreatinin klerensi < 50 ml/dak olan hastalar için 15 mg), 61 hasta ise varfarin (INR 2.0-3.0) almak üzere randomize edilmiştir. Rivaroksaban tedavisine randomize edilen hastaların %12'sinde tromboembolik olaylar görülmüştür (4 iskemik inme ve 3 miyokard enfarktüsü). Varfarin tedavisine randomize edilen hastalarda olay bildirilmemiştir. Rivaroksaban grubundaki 4 hastada (%7) ve varfarin grubundaki 2 hastada (%3) majör kanama gelişmiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Kapsül alımından sonra rivaroksaban hızla emilir ve maksimum konsantrasyonlar (C_{maks}) 2-4 saatte görülür.

Rivaroksabanın oral emilimi neredeyse tamdır ve oral biyoyararlanımı 2,5 mg ve 10 mg doz için açlık/tokluk durumundan bağımsız olarak yüksektir (%80-%100). Yemeklerle alınması, rivaroksaban 2,5 mg ve 10 mg doz için, rivaroksabanın C_{maks} ve EAA (eğri altı alan) değerlerini etkilemez.

Emilim miktarının azalması nedeniyle 20 mg kapsül için oral biyoyararlanım açlık koşulunda %66 olarak saptanmıştır. Rivaroksaban 20 mg kapsül gıdalarla birlikte alındığında açlık koşulları altında alınan kapsülle kıyaslandığında ortalama EAA değerinin %39 arttığı gözlenmiştir ve bu da neredeyse tam emilim ve yüksek oral biyoyararlanımı göstermektedir. rivaroksaban 15 mg ve 20 mg gıdalarla birlikte alınmalıdır (bkz. bölüm "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli").

Rivaroksaban farmakokinetiği açlık durumunda günde bir kez uygulanan yaklaşık 15 mg dozuna kadar neredeyse doğrusaldır. Tokluk durumda rivaroksaban 10 mg, 15 mg ve 20 mg kapsüller doz orantısallığı göstermiştir. Daha yüksek dozlarda rivaroksaban, artan dozla azalan emilim oranı ve azalmış biyoyararlanımın görüldüğü çözünmeyle sınırlı emilim göstermektedir.

Rivaroksaban farmakokinetiği bireyler arası %30-40 değişkenlik (%CV) ile orta derecededir.

Rivaroksabanın emilimi ilaç salınımının gastrointestinal kanalın hangi bölgesinde gerçekleştiğine bağlıdır. Rivaroksaban granülü ince bağırsak proksimalinde serbest bırakıldığında EAA ve C_{maks} bakımından kapsüle kıyasla %29 ve %56 azalma olduğu bildirilmiştir. İlaç salınımı ince bağırsak distalinde veya çıkan kolonda gerçekleştiğinde maruziyet daha da azalmaktadır. Rivaroksabanın midenin distaline

uygulanmasından kaçınılmalıdır, bu durum emilimin ve buna bağlı olarak ilaç maruziyetinin azalmasına neden olabilir.

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:
Uygulanan rivaroksaban dozunun yaklaşık 2/3'ü metabolik degradasyona uğrar.

Eliminasyon:
Degradasyona uğrayan kısmın 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. Morfolinon parçasının 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 sınırlı 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 rivaroksaban 10 mg, 15 mg ve 20 mg kapsül doz oransallığı göstermiştir. Daha yüksek dozlarda rivaroksaban, düşük biyoyararlanım ile çözünmeyle sınırlı absorpsiyon ve yüksek dozla azalan absorpsiyon oranı sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:
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. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Cinsiyet:
Erkek ve kadın hastalar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerde klinik olarak belirgin farklılıklar yoktur.

Farklı kilo kategorileri:
Vücut ağırlığındaki uç noktaların (<50 kg veya >120 kg) rivaroksaban plazma konsantrasyonları üzerinde sadece küçük bir etkisi vardır (%25'ten daha az). Doz ayarlaması gerekli değildir.

Çocuklar ve ergenler:
Çocuk ve 18 yaşından küçük ergenlerde güvenlilik ve etkililik saptanmamıştır.

Etnik farklılıklar:
Beyaz, Afrikalı-Amerikalı, Latin kökenli, Japon ya da Çinli hastalar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik ile ilgili klinik olarak belirgin etnik farklılıklar gözlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:
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). Orta derece karaciğer yetmezliği olan siroz hastalarında (Child Pugh B), rivaroksaban ortalama EAA'sı sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak 2,3 kat artmıştır. Bağlanmamış EAA 2,6 kat artmıştır. Bu hastalarda ayrıca orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalara benzer şekilde, rivaroksabanın böbrek eliminasyonu azalmıştır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında faktör Xa aktivitesinin inhibisyonu 2,6 kat artmıştır; PT uzaması benzer şekilde 2,1 kat artmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar rivaroksabana daha duyarlıdır; bu durum konsantrasyon ve PT arasında daha dik bir FD/FK ilişki ile sonuçlanır.

Rivaroksaban, 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 ölçümü yoluyla değerlendirilen renal fonksiyonda azalmayla bağlantılı olarak, rivaroksaban maruziyetinde artış vardır.

Hafif (kreatinin klerensi: 50-80 ml/dk), orta (kreatinin klerensi: 30-49 ml/dk) ya da ciddi (kreatinin klerensi: 15-29 ml/dk) renal yetmezliği olan bireylerde, rivaroksaban plazma konsantrasyonları (EAA) sırasıyla 1,4, 1,5 ve 1,6 kat artmıştır. Farmakodinamik etkilerde karşılık gelen artışlar daha belirgindir.

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; PT uzaması benzer şekilde sırasıyla 1,3, 2,2 ve 2,4 kat artmıştır.

Kreatinin klerensi <15 ml/dak olan hastalar için veri bulunmamaktadır.

Plazma proteinlerine bağlanmanın yüksekliği nedeniyle rivaroksabanın diyaliz ile temizlenmesi beklenmemektedir.

Kreatinin klerensi <15 ml/dak olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Rivaroksaban kreatinin klerensi: 15-29 ml/dak olan ciddi böbrek yetmezliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

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) mcg/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 mcg /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 toksisitesi, genotoksisite, fototoksisite, karsinojenik potansiyel ve jüvenil toksisitenin konvansiyonel çalışmalara dayalı klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.
Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında gözlemlenen etkiler, temelde rivaroksabanın abartılı farmakodinamik aktivitesinden kaynaklanmıştır. Sıçanlarda, yüksek IgG ve IgA plazma düzeyleri klinik olarak anlamlı maruziyet düzeylerinde görülmüştür.
Sıçanlarda erkek veya dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Hayvan çalışmaları, rivaroksabanın farmakolojik etki şekliyle ilgili üreme toksisitesi göstermiştir (örn. hemorajik komplikasyonlar). Klinik olarak anlamlı plazma konsantrasyonlarında, embriyo-fetal toksisite (implamantasyon sonrası kayıp, gerilemiş/ilerlemiş kemikleşme, karaciğerde çoklu açık renkli noktalar) ve yaygın malformasyonların artan insidansının yanı sıra plasentada değişiklikler gözlenmiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal çalışmalarda, annelere toksik olan dozlarda yavru canlılığında azalma gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristalin selüloz
Laktoz (sığır kaynaklı laktoz)
Kalsiyum sitrat
Polivinilprolidon
Kroskarmelloz sodyum
Sodyum lauril sülfat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Sarı demir oksit (E172)
Titanyum dioksit (E171)
Karragenan
Potasyum klorür
Hipromelloz

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 kapsül içeren, PVC/PVDC-Al folyo blister ve karton kutu ambalaj.

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
Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6
34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2020/241

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 03.11.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-