

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİVOKSAR 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rivaroksaban 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilir) 140 mg

Kroskarmelloz Sodyum 7.24 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

RİVOKSAR 10 mg Film Kaplı Tablet; pembe renkli, yuvarlak, bikonveks, bir yüzü “R2” baskılı diğer yüzü düz film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

RİVOKSAR, Derin Ven Trombozu (DVT) tedavisinde ve rekürren DVT ve Pulmoner Embolizm (PE)'in önlenmesinde endikedir.

RİVOKSAR, Pulmoner Embolizm (PE) tedavisinde ve rekürren PE ve DVT'nin önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Alt ekstremitelerin majör ortopedik ameliyatlarında VTE'nin önlenmesi

Önerilen doz günde bir kez oral yoldan alınan 10 mg rivaroksabandır. Hemostazın sağlanmış olması koşuluyla, ilk doz ameliyattan 6 ila 10 saat sonra alınmalıdır.

Tedavinin süresi, hastanın ortopedik ameliyatın tipine göre saptanan venöz trombolizme ilişkin bireysel riskine bağlıdır.

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

Bir doz unutulursa, hasta RİVOKSAR'ı hemen almalı ve ertesi gün, eskisi gibi günde bir kez almaya devam etmelidir.

DVT tedavisi, PE tedavisi ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi

Akut DVT veya PE'nin başlangıç tedavisi için önerilen doz, ilk üç hafta günde iki kez 15 mg ve ardından tedavinin devamı ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi için günde bir kez 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 kalıcı 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 genişletilmiş önleme endike edildiğinde (en az 6 ay DVT veya PE tedavisinin tamamlanmasının ardından), önerilen doz günde bir kez 10 mg'dır. Komplike komorbiditeleri olan veya günde bir kez RİVOKSAR 10 mg ile genişletilmiş önleme uygulanırken rekürren DVT veya PE gelişmiş hastalar gibi rekürren DVT veya PE riski yüksek olarak değerlendirilen hastalarda, günde bir kez RİVOKSAR 20 mg düşünülmelidir.

Tedavinin süresi ve doz seçimi, kanama riskine karşı tedavinin faydası dikkatlice değerlendirildikten sonra kişiye özel olarak belirlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

	Zaman periyodu	Dozaj 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	Günde bir kez 10 mg veya Günde bir kez 20 mg	10 mg veya 20 mg

	tamamlanmasının ardından		
--	-----------------------------	--	--

Uygulama şekli:

RİVOKSAR oral kullanım içindir.

RİVOKSAR yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. bölüm 4.5 ve bölüm 5.2).

Bütün haldeki tabletleri yutamayan hastalar için, RİVOKSAR tablet kullanımdan hemen önce ezilip su veya elma püresiyle karıştırılarak oral yoldan alınabilir.

Ezilmiş RİVOKSAR tablet, sondanın mideye doğru şekilde yerleştirildiği doğrulandıktan sonra, gastrik tüp yoluyla da verilebilir. Ezilmiş tablet, gastrik tüp aracılığıyla az miktarda su içinde uygulanmalı ve ardından tüp su ile yıkanmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Günde iki kez 15 mg tedavi aşamasında (gün 1 - 21) bir dozun unutulması halinde hasta, günde 30 mg RİVOKSAR alımını sağlamak için RİVOKSAR tableti derhal almalıdır. Bu durumda, iki adet 15 mg tablet tek seferde alınabilir. Hasta, sonraki gün önerilen günde iki kez 15 mg tablet alımına devam etmelidir.

Günde bir kez tedavi aşamasında bir doz unutulursa, hasta RİVOKSAR'ı hemen almalı ve ertesi gün, önerildiği gibi günde bir kez almaya devam etmelidir. Aynı gün içerisinde unutulmuş dozu telafi etmek için doz alımı ikiye katlanmamalıdır.

Tedavinin Vitamin K Antagonistlerinden (VKA) RİVOKSAR'a değiştirilmesi

DVT, PE ve rekürresin önlenmesi için tedavi gören hastalarda, VKA tedavisi durdurulmalı ve INR (Uluslararası normalizasyon oranı) $\leq 2,5$ olduğunda RİVOKSAR tedavisi başlatılmalıdır. VKA tedavisi gören hastalarda tedavinin RİVOKSAR'a değiştirilmesinde, RİVOKSAR alınmasının ardından INR değerleri yalancı yükselme gösterecektir. INR, RİVOKSAR'ın antikoagülan aktivitesinin ölçümü için geçerli bir ölçüm değildir ve bu nedenle kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5.)

Tedavinin RİVOKSAR'dan Vitamin K antagonistlerine (VKA) değiştirilmesi

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

RİVOKSAR tedavisinden VKA tedavisine geçiş yapılan hastalarda INR $\geq 2,0$ olana dek VKA eş zamanlı olarak verilmelidir. Değişim periyodunun ilk iki gününde uygulanan standart başlangıç dozu kullanılmalı ve onu INR testi rehberliğinde VKA dozu takip etmelidir. Hastalar hem RİVOKSAR ve hem de VKA kullanırken INR testi, önceki RİVOKSAR dozundan en az 24 saat önce ve sonraki RİVOKSAR dozundan sonra yapılmamalıdır. RİVOKSAR'ın kesilmesinin ardından son dozdan en az 24 saat sonra INR testi güvenilir biçimde yapılabilir (bkz. bölüm 4.5 ve bölüm 5.2).

Tedavinin parenteral antikoagülanlardan RİVOKSAR'a değiştirilmesi

Halihazırda parenteral antikoagülan ile tedavi edilen hastalarda, parenteral antikoagülan kesilir ve RİVOKSAR tedavisine parenteral ilacın (örn. düşük moleküler ağırlıklı heparinler) bir sonraki planlanan dozundan 0-2 saat önce ya da sürekli uygulanan parenteral ilacın (örn. intravenöz fraksiyone olmayan heparin) kesilme zamanında başlanır.

Tedavinin RİVOKSAR'dan parenteral antikoagülanlara değiştirilmesi

İlk parenteral antikoagülan dozu bir sonraki RİVOKSAR dozunun alınacağı zamanda uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardan (kreatinin klirensi: 15 – 29 mL/dak) elde edilen kısıtlı klinik veriler, rivaroksaban plazma konsantrasyonlarının anlamlı derecede arttığına işaret etmektedir. Bu nedenle, RİVOKSAR bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kreatinin klirensi: <15 mL/dak olan hastalarda RİVOKSAR kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 5.2).

- Elektif kalça ve diz replasmanı ameliyatı geçirmiş erişkin hastalarda VTE'nin önlenmesi için hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 50 - 80 mL/dak) veya orta böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 30 - 49 mL/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).
- DVT tedavisi, PE tedavisi ve DVT ve PE rekürrensini önlenmesi için hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 50 - 80 mL/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Orta (kreatinin klirensi 30 - 49 mL/dak) veya ciddi (kreatinin klirensi 15 - 29 mL/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda: hastalar ilk 3 hafta boyunca günde iki defa 15 mg ile tedavi edilmelidir. Dolayısıyla, önerilen doz günde bir defa 20 mg olduğunda hastanın değerlendirilen kanama riski rekürren DVT ve PE riskinden ağır basarsa dozun günde bir defa 20 mg'den günde bir defa 15 mg'ye düşürülmesi düşünülmelidir. 15 mg kullanma tavsiyesi PK modellemesine dayanmaktadır ve klinik düzende araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.4, bölüm 5.1 ve bölüm 5.2). Önerilen doz günde bir defa 10 mg olduğunda önerilen doz için doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

RİVOKSAR, 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 ve bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

Cinsiyet: Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

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

Pediyatrik popülasyon:

Rivaroksabanın güvenlik ve etkililiği 0 ile 18 yaş arası çocuklarda belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, 18 yaşından küçüklerde RİVOKSAR kullanımı önerilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

RİVOKSAR 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) hariç olmak üzere, herhangi bir diğer antikoagülan ilaçla [örn. UFH, düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin vb.), heparin türevleri (fondaparinux vb.) oral antikoagülanlar (varfarin, apiksaban, dabigatran eteksilat, edoksaban vb.)] eş zamanlı tedavi (bkz. bölüm 4.5),
- 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),
- Gebelik ve laktasyon dönemi (bkz. bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi dönemi boyunca antikoagülasyon uygulamaya uygun klinik denetim önerilir.

Kanama riski:

- Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, RİVOKSAR alan hastaların kanama belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmesi gerekmektedir. Kanama riskinin arttığı durumlarda dikkatle kullanılması tavsiye edilmektedir. Ciddi kanama meydana gelirse RİVOKSAR uygulaması kesilmelidir (bkz. bölüm 4.9).

Klinik çalışmalarda, mukoza 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 incelemeye ek olarak, uygun olarak değerlendirilecek şekilde hemoglobinin/hematokrite yönelik laboratuvar testleri, gizli kanamayı tespit etmek ve belirgin kanamanın klinik açıdan anlamını tayin etmek için çok değerli olabilir.

Aşağıda ayrıntılı olarak belirtilen pek çok hasta alt grubu artmış kanama riski altındadır. Bu hastalar, tedavi başlatıldıktan sonra kanama komplikasyonlarının ve aneminin belirti ve bulguları açısından dikkatle izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8). Elektif kalça veya diz replasman cerrahisini takiben VTE'nin önlenmesi için RİVOKSAR alan hastalarda bu, hastaların düzenli fizik muayeneden geçmesi, cerrahi yara drenajının yakın gözlemi ve periyodik hemoglobin ölçümleri ile yapılabilir.

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

Rivaroksaban ile tedavi, rutin maruziyet takibi gerektirmez. Bununla birlikte, doz aşımı ve acil cerrahi gereksinim gibi istisnai klinik durumlarda karar almaya yardım edebileceği durumlarda, kalibre edilmiş kantitatif bir anti-faktör Xa testi ile ölçülen rivaroksaban seviyeleri ile sağlanan rivaroksaban maruziyeti bilgisi faydalı olabilir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi: <30 mL/dak) rivaroksaban plazma düzeyleri, kanama riskinde artışa yol açabilecek şekilde anlamlı derecede (ortalama 1,6 kat) yükselebilir.

RİVOKSAR kreatinin klirensi: 15-29 mL/dak olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi: <15 mL/dak olan hastalarda RİVOKSAR'ın kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2). RİVOKSAR, orta derecede böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi: 30-49 mL/dak) ve eş zamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran ilaçlar almakta olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim:

Azol-antimikotikler (ör. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) ya da HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) ile eş zamanlı sistemik tedavi gören hastalarda RİVOKSAR önerilmemektedir. Bu etkin maddeler hem CYP3A4'ün, hem de P glikoprotein (p-gp)'in güçlü inhibitörleridir. Bu nedenle, bu ilaçlar rivaroksaban plazma konsantrasyonunu klinik olarak önemli derecede (ortalama 2,6 kat) arttırabilir; bu da kanama riskinde artışa yol açabilir (bkz. bölüm 4.5).

Hastalar non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), asetilsalisilik asit (ASA), trombosit agregasyon inhibitörleri veya seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) gibi hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Ülseratif gastrointestinal hastalık riski altındaki hastalarda uygun bir profilaktik tedavi düşünülebilir (bkz. bölüm 4.5).

Diğer kanama risk faktörleri:

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

- Konjenital ya da edinilmiş kanama bozuklukları
- Kontrolsüz ciddi arteriyel hipertansiyon
- Kanama komplikasyonlarına yol açabilecek aktif ülserasyon olmayan diğer gastrointestinal hastalıklar (ör. inflamatuvar bağırsak hastalığı, özefajit, gastrit ve gastroözefageal reflü hastalığı)
- Vasküler retinopati
- Bronşektazi ya da pulmoner kanama öyküsü

Kanser hastaları:

Malign hastalığı olan hastalar aynı zamanda yüksek kanama ve tromboz riskiyle de karşı karşıya olabilir. Antitrombotik tedavinin bireysel faydası, tümörün yeri, antineoplastik tedavi ve hastalığın evresine bağlı olarak aktif kanserli hastalarda kanama riskine göre değerlendirilmelidir. Gastrointestinal veya genitoüriner kanalda bulunan tümörler rivaroksaban tedavisi sırasında kanama riskinde artışla ilişkilendirilmiştir.

Yüksek kanama riski bulunan malign neoplazmı olan hastalarda rivaroksaban kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Prostetik kalp kapağı olan hastalar

Rivaroksaban, yakın zamanda transkateter aort kapak replasmanı (TAVR) geçirmiş hastalarda tromboprofilaksi için kullanılmamalıdır. Prostetik kalp kapağı 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 RİVOKSAR ile tedavi önerilmemektedir.

Antifosfolipid antikor sendromlu hastalar

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

Kalça kırığı cerrahisi:

Rivaroksaban, kalça kırığı cerrahisi geçiren hastalarda etkililik ve güvenlik değerlendirilmesi için girişimsel klinik çalışmalarda araştırılmamıştır.

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 güvenlik ve etkililiği belirlenmemiş olduğundan, RİVOKSAR bu gibi klinik durumlarda fraksiyone olmayan (standart) heparine alternatif olarak önerilmemektedir.

Spinal/epidural anestezi veya ponksiyon:

Tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antitrombotik ajanlarla tedavi gören hastalarda nöraksiyal anestezi (spinal/epidural anestezi) ya da spinal/epidural ponksiyon uygulandığında, uzun dönemli veya kalıcı paralizi ile sonuçlanabilecek epidural ya da spinal hematoma gelişme riski ile karşı karşıya gelir.

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

Hastaların nörolojik bozukluk, belirti ve bulgularına (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 gereklidir. Antikoagüle olmuş hastalarda veya tromboprofilaksi için antikoagüle edilecek hastalarda nöraksiyal müdahaleden önce, doktorun riske karşı olası faydayı değerlendirmesi gerekir.

Nöralaksiyal (epidural/spinal) anestezi veya spinal ponksiyon uygulamaları ile eş zamanlı rivaroksaban kullanımı ile ilişkili potansiyel kanama riskini azaltmak için rivaroksabanın farmakokinetik profilini göz önünde bulundurulmalıdır. Epidural kateter yerleştirme veya çıkarma veya lomber ponksiyon işlemi en iyi şekilde, rivaroksabanın antikoagülan etkisi düşük iken uygulanabilir (bkz. bölüm 5.2).

Son rivaroksaban uygulaması üzerinden en az 18 saat geçmeden epidural kateter çıkarılmamalıdır.

Kataterin çıkarılmasının ardından en az 6 saat geçtikten sonra bir sonraki rivaroksaban dozu uygulanmalıdır.

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

Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi dışındaki invaziv prosedürler ve cerrahi girişimlerden önce ve sonra doz önerileri:

Bir invaziv prosedür veya cerrahi girişim uygulanması gerektiğinde, RİVOKSAR 10 mg hekimin klinik kararı doğrultusunda, mümkünse girişimden en az 24 saat önce kesilmelidir. Prosedür ertelenemiyorsa, kanama riskindeki artış girişimin aciliyeti göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Klinik durumun izin vermesi ve tedaviyi yürüten hekimin belirttiği şekilde yeterli hemostazın sağlanması kaydıyla, RİVOKSAR invaziv prosedür veya cerrahi girişimden sonra mümkün olan en kısa sürede tekrar başlatılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

İlerleyen yaşta hemorajik risk artabilir (bkz. bölüm 5.2).

Dermatolojik reaksiyonlar:

Rivaroksaban kullanımıyla ilişkili olarak pazarlama sonrası izlem sırasında Stevens- Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz ve DRESS sendromu dahil olmak üzere, ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Hastalar bu reaksiyonlarla ilgili en yüksek riski tedavi sürecinin başlarında taşımaktadır, reaksiyon başlangıcı vakaların büyük bölümünde tedavinin ilk haftalarında meydana gelmektedir. Rivaroksaban, ciddi deri döküntüsü (örn. yayılan, şiddetli ve/veya vezikül oluşturan) veya mukozal lezyonlarla ilişkili başka bir hipersensitivite bulgusu ilk ortaya çıktığında kesilmelidir.

Yardımcı maddeler ile ilgili bilgi

RİVOKSAR laktoz içerir. Nadir kalıtsal laktoz ya da galaktoz intoleransı (Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

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 (günde iki kez 600 mg) ile eş zamanlı kullanımı, farmakodinamik etkilerde kanama riskinin artmasına yol açabilecek anlamlı artışlarla birlikte, ortalama rivaroksaban EAA (eğri altı alan) 'sında 2,6 kat / 2,5 kat artışa ve ortalama rivaroksaban C_{maks} 'ında 1,7 kat / 1,6 kat artışa yol açmıştır. Bu nedenle, RİVOKSAR'ın eş zamanlı olarak ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol gibi azol-antimikotikler veya HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir) ile sistemik tedavi gören hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Bu etkin maddeler CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü inhibitörleridir (bkz. bölüm 4.4).

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

CYP3A4 ve P-gp'yi orta derecede inhibe eden eritromisin (günde üç kez 500 mg), ortalama rivaroksaban EAA' değerinde ve C_{maks} değerinde 1,3 kat artışa neden olmaktadır. 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 C_{maks} 'ında 1,6 kat artışa yol açmıştır. Orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda ritromisin,

normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlara kıyasla, ortalama rivaroksaban EAA'sında 2 kat artışa ve C_{maks} 'ında 1,6 kat artışa yol açmıştır. Eritromisin böbrek yetmezliğinin etkisine ek bir etki yaratmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Orta derecede bir CYP3A4 inhibitörü olarak kabul edilen flukonazol (günde bir kez 400 mg), ortalama rivaroksaban EAA değerinde 1,4 kat, ortalama C_{maks} değerinde ise 1,3 kat artışa yol açmaktadır. 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). Dronedaron ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan, rivaroksaban ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Antikoagülanlar:

Enoksaparin (tek doz 40 mg) ile rivaroksabanın (tek doz 10 mg) kombine kullanımından sonra, pıhtılaşma testlerine (PTZ, aPTT) ilave etki olmaksızın anti-faktör Xa aktivitesine ilave etki gözlenmiştir. Enoksaparin, rivaroksabanın farmakokinetiğini etkilememiştir. Artan kanama riski nedeniyle, diğer antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.3).

NSAİİ'lar/trombosit agregasyon inhibitörleri:

Rivaroksaban (15 mg) ile 500 mg naproksenin eş zamanlı uygulanmasından sonra kanama zamanında klinik olarak anlamlı bir uzama gözlenmemiştir. Bununla beraber, daha belirgin farmakodinamik yanıt izlenen bireyler olabilir. Rivaroksaban 500 mg asetilsalisilik asit ile birlikte uygulandığında, klinik olarak anlamlı farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşimler gözlenmemiştir. Klopidoğrel (300 mg yükleme dozu, ardından 75 mg idame dozu) rivaroksaban (15 mg) ile farmakokinetik bir etkileşim göstermez, ancak hastaların bir alt grubunda kanama zamanında trombosit agregasyonu, P selektin ya da GPIIb/IIIa reseptör seviyesi ile korelasyon göstermeyen bir artış gözlenmiştir.

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).

SSRI'ler/SNRI'ler:

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) geçirilmesi 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.

İlaç değişim periyodu sırasında rivaroksabanın farmakodinamik etkileri test edilmek istendiğinde anti-Faktör Xa aktivitesi, PiCT (Prothrombinase-induced Clotting Time) ve HepTest kullanılabilir; bu testler varfarinden etkilenmemektedir. Varfarin kesildikten sonra dördüncü günden itibaren tüm testler (PTZ, aPTT, faktör Xa aktivitesinin inhibisyonu ve ETP dahil) yalnızca rivaroksaban etkisini yansıtır.

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

CYP3A4 indükleyicileri:

Rivaroksabanın güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin ile birlikte uygulanması, ortalama rivaroksaban EAA değerinde yaklaşık %50 azalma ile farmakodinamik etkilerinde paralel bir azalmaya neden olmuştur. Rivaroksabanın diğer güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ya da St. John bitkisi (sarı kantaron otu (*Hypericum perforatum*))) ile eş zamanlı kullanımı da rivaroksaban plazma konsantrasyonunda azalmaya yol açabilir. Bu nedenle, hasta tromboz belirti ve bulguları açısından yakından takip edilmediği sürece güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır.

Diğer eş zamanlı tedaviler:

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

Laboratuvar parametreleri:

Rivaroksabanın etki mekanizmasından beklendiği üzere, pıhtılaşma parametresi testleri (örn. PTZ, aPTT, HepTest) etkilenmektedir (bkz. bölüm 5.1).

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 kaçınılmalıdır.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda rivaroksabanın güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Olası üreme toksisitesi, doğal olarak meydana gelen kanama riski ve rivaroksabanın plasentaya geçtiği yönündeki veriler nedeniyle Rivaroksaban gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi:

Rivaroksabanın insan sütüyle atılıp atılmadığı, emziren kadınlarda güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, rivaroksabanın sütle atıldığını göstermektedir. RİVOKSAR emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da Rivaroksaban tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve Rivaroksaban tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Fertilite üzerindeki etkileri değerlendirmek üzere insanlarda özel rivaroksaban araştırması yürütülmemiştir. Sıçanlarda erkek ve dişi fertilesine ilişkin bir çalışmada, hiçbir etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Rivaroksaban'ın araç ve makine kullanımı üzerinde önemsiz bir etkisi vardır. Senkop (sıklık: yaygın olmayan) ve baş dönmesi (sıklık: yaygın) gibi advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu advers reaksiyonların görüldüğü hastalar araç ya da makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik Profilinin Özeti

Rivaroksabanın güvenliliği, 13 faz III çalışmada değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 1).

Toplamda, 19 faz III çalışmada 69.608 yetişkin hasta ve 2 faz II ve 2 faz III çalışmasında 488 pediyatrik hasta rivaroksabana maruz bırakılmıştır.

Tablo 1: Faz III çalışmalarında araştırılan 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 erişkin hastalarda venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi	6.097	10 mg	39 gün
Uzun süreli yatan medikal hastalığı bulunan 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
Standart antikoagülasyon tedavisine başlandıktan sonra 18 yaşından küçüklerde, yenidoğanlarda ve çocuklarda VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi	329	DVT için günde bir kez 20 mg rivaroksaban ile tedavi edilen yetişkinlerde gözlemlenene benzer bir maruziyet elde	12 ay
Non-valvüler atriyal 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 + klopidoğrel veya tiklopidin ile	31 ay

		birlikte uygulanmak üzere sırasıyla 5 mg veya 10 mg	
KAH/PAH'lı hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	18.244	ASA ile birlikte uygulanmak üzere 5 mg veya tek başına 10 mg	47 ay
	3.256**	ASA ile eş zamanlı uygulanmak üzere 5mg	42 ay
*En az bir doz rivaroksabana maruz kalan hastalar ** VOYAGER PAD çalışmalarından			

*En az bir doz rivaroksaban maruz kalan hastalar

Rivaroksaban alan hastalarda en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyon kanamadır (bkz. bölüm 4.4 ve aşağıda yer alan 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 yetişkin ve çocuk 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 medikal hastalığı bulunan hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi	Hastaların %12,6'sı	Hastaların %2,1'i
DVT, PE tedavisi ve rekürrensini önlenmesi	Hastaların %23'ü	Hastaların %1,6'sı
Standart antikoagülasyon tedavisine başlandıktan sonra 18 yaşından küçüklerde, yenidoğanlarda ve çocuklarda VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi	Hastaların %39,5'i	Hastaların %4,6'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**
	100 hasta yılı başına 8,38 [#]	100 hasta yılı başına 0,74 ^{***#}

* 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.

*** Advers olay toplanmasına seçici bir yaklaşım uygulanmıştır.

VOYAGER PAD çalışmalarından

Yetişkin hastalarda faz III klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası kullanımda ve pediyatrik hastalarda yapılan 2 faz II ve 2 faz III çalışmasında bildirilen tüm advers reaksiyonlar *

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

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 intrakranial kanama, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın: Gözde kanama (Konjunktival kanama dahil)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, hematom

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis, hemoptizi

Çok seyrek: Eozinofilik pnömoni

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 alkalen 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 derialtı 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: Ekstremitte ağrısı^A

Yaygın olmayan: Hemartroz

Seyrek: Kas içine kanama

Bilinmiyor: Kanamaya sekonder kompartman sendromu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Ürogenital sistem kanaması (hematüri ve menoraji^B dahil), renal bozukluk (kan kreatinin artışı, kan üre artışı dahil)

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği/hipoperfüzyona neden olacak kadar kanamaya sekonder akut böbrek yetmezliği, antikoagülanla ilişkili nefropati

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 prosedürel komplikasyonlar

Yaygın: Prosedür sonrası kanama (postoperatif anemi ve yarada kanama 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 önleme tedavisinde (perkütan koroner girişimin ardından) hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesinde yaygın olmayan olarak gözlenmiştir.

* Seçilen faz III çalışmalarında, advers olay toplamasına önceden belirlenmiş bir seçici yaklaşım uygulanmıştır. Bu çalışmaların analizinden sonra advers reaksiyonların insidansı artmamış ve yeni advers ilaç reaksiyonu saptanmamıştır.

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, belirti ve şiddet (olası bir ölümcül sonlanım dahil), kanamanın ve/veya aneminin yeri, derecesi ya da boyutuna göre değişecektir (bkz. bölüm 4.9).

Klinik çalışmalarda mukozal kanamalar (epistaksis, dişeti kanamaları, gastrointestinal kanamalar, anormal vajinal veya artan menstrüel kanama dahil genitoüriner kanamalar) ve anemi, VKA tedavisi ile kıyaslandığında uzun dönem rivaroksaban tedavisi ile 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). Menstrasyon kanamasının şiddeti artabilir ve/veya süresi 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 anjina pectoris gibi kardiyak iskemi semptomları gözlenmiştir.

Rivaroksaban ile kompartman sendromu ve hipoperfüzyon veya antikoagülanla ilişkili nefropati 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

1.960 mg'a kadar kullanımda doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda, hasta kanama komplikasyonlarına veya diğer yan etkilere karşı dikkatlice gözlemlenmelidir (bkz. “Kanama tedavisi” bölümü). Sınırlı emilim nedeniyle ≥ 50 mg ve üzerindeki supratherapötik dozlarda ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artışın görülmediği tavan etkisi beklenmektedir.

Rivaroksabanın farmakolojik etkisini antagonize eden spesifik bir geri dönüştürücü ajan (andeksanet alfa) bulunmaktadır (detaylı bilgi için bkz. bu preparata ait Kısa Ürün Bilgisi). Rivaroksaban doz aşımı durumunda emilimi azaltmak için aktif kömür kullanımı düşünülebilir.

Kanamanın yönetimi:

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). Kanamanın yönetimi kanamanın şiddetine ve yerine göre uygulanmalıdır. Gerektiğinde mekanik kompresyon (örn. şiddetli epistaksis olgusunda), kanama kontrolü işlemleri ile birlikte cerrahi hemostaz, sıvı

replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünleri (anemi ya da koagülopatiye göre kırmızı kan hücresi, taze donmuş plazma) ya da trombosit gibi uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Kanama yukarıdaki önlemlerle kontrol edilemediğinde, ya rivaroksabanın farmakodinamik etkilerini antagonize eden spesifik bir faktör Xa inhibitörü geri dönüştürücü ajanı (andeksanet alfa) ya da protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktive protrombin kompleks konsantresi (APCC) veya rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi spesifik prokoagülan ajan kullanılması düşünülmelidir. Bununla birlikte, rivaroksaban kullanan hastalarda bu ilaçların kullanımına ilişkin güncel klinik deneyim sınırlıdır.

Bu öneri klinik olmayan verilere de dayandırılarak yapılmaktadır. Kanamanın iyileşmesine dayalı olarak Rekombinant Faktör VIIa'nın yeniden doz ayarlaması düşünülebilir ve titre edilebilir. Yerel bulunabilirliğe bağlı olarak, majör kanama durumunda bir hematoloji uzmanı ile konsültasyon düşünülmelidir (bkz. bölüm 5.1).

Protamin sülfat ve K vitamininin rivaroksabanın antikoagülan aktivitesini etkilemesi beklenmemektedir. Rivaroksaban alan hastalarda, traneksamik asit ile ilgili deneyim sınırlıyken, aminokaproik asit ve aprotinin ile deneyim bulunmamaktadır. Rivaroksaban alan hastalarda sistemik hemostatik desmopresin 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.

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

Farmakodinamik etkiler:

İnsanlarda FXa 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 ve valide edildiğinden ve herhangi bir diğer antikoagülan için kullanılamadığından, PTZ okuması saniyeler içinde yapılmalıdır. Majör ortopedik ameliyat geçiren hastalarda, tablet alımından 2-4 saat sonra (maksimum etki zamanında), 5/95 persantil PTZ (Neoplastin®) 13-25 saniye arasında değişir (cerrahi öncesi başlangıç değerleri 12 ila 15 sn).

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde (n=22) rivaroksaban farmakodinamiklerinin tersinirliğine ilişkin bir klinik farmakoloji çalışmasında, iki farklı PCC tipi olan 3 faktörlü PCC (Faktör II, IX ve X) ve 4 faktörlü PCC'nin (Faktör II, VII, IX ve X) tek dozlarının etkileri (50 IU/kg) değerlendirilmiştir. 3 faktörlü PCC ortalama Neoplastin PT değerlerini 30 dakika içinde yaklaşık 1 saniye azaltırken, 4 faktörlü PCC ile yaklaşık 3,5 saniyelik düşüş gözlemlenmiştir. Buna karşın, 3 faktörlü PCC endojen trombin oluşumundaki değişiklikleri tersine çevirme açısından 4 faktörlü PCC'ye göre daha büyük ve daha hızlı bir genel etki sergilemiştir (bkz. bölüm 4.9).

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve HepTest de doza bağımlı şekilde uzamaktadır ancak rivaroksabanın farmakodinamik etkisinin değerlendirmek için önerilmezler. Rivaroksaban ile rutin klinik tedavi sırasında koagülasyon parametrelerinin gözlenmesine gerek yoktur. Buna rağmen eğer klinik olarak endike ise rivaroksaban düzeyleri kalibre edilmiş kantitatif antifaktör Xa testleri ile ölçülebilir (bkz. bölüm 5.2).

Klinik etkililik ve güvenlik:

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

Rivaroksaban klinik programı, alt ekstremitelerin majör ortopedik ameliyatını geçiren hastalarda venöz tromboembolik olayların (VTE) (ör. proksimal ve distal derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE)) önlenmesinde rivaroksabanın etkinliğini göstermek için tasarlanmıştır. RECORD programında kontrollü, randomize, çift-kör faz III klinik çalışmalarında 9.500'den fazla hastada (7.050 total kalça replasmanı cerrahisinde - 2.531 total diz replasmanı cerrahisinde) çalışılmıştır.

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

Üç faz III çalışmasının hepsinde (bkz. Tablo 3) rivaroksaban, önceden belirlenmiş primer ve majör sekonder etkinlik sonlanım noktaları olan total VTE (venografik olarak saptanmış ya da semptomatik herhangi bir DVT, fatal olmayan PE ya da ölüm) oranını ve majör VTE (proksimal DVT, fatal olmayan PE ve VTE'ye bağlı ölüm) oranını anlamlı olarak azaltmıştır. Ayrıca, üç çalışmanın hepsinde rivaroksaban ile tedavi edilmiş hastalarda enoksaparin ile tedavi edilmiş hastalara göre semptomatik VTE (semptomatik DVT, fatal olmayan PE, VTE'ye bağlı ölüm) oranı daha düşüktür.

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

Tablo 3: Faz III klinik çalışmalarından elde edilen etkililik ve güvenlik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
	Total kalça replasman cerrahisi geçiren hasta	4.541		Total kalça replasman cerrahisi geçiren hasta	2.509		Total diz replasman cerrahisi geçiren hasta	2.531	
Ameliyattan sonraki Tedavi Dozu ve Süresi	Rivaroksaban 10 mg 1x1 35 ± 4 gün	Enoksaparin 40 mg 1x1 35 ± 4 gün	p	Rivaroksaban 10 mg 1x1 35 ± 4 gün	Enoksaparin 40 mg 1x1 12 ± 2 gün	p	Rivaroksaban 10 mg 1x1 12 ± 2 gün	Enoksaparin 40 mg 1x1 12 ± 2 gün	p
Total VTE	18 (%1,1)	58 (%3,7)	<0,001	17 (%2,0)	81 (%9,3)	<0,001	79 (%9,6)	166 (%18,9)	<0,001
Majör VTE oranı	4 (%0,2)	33 (%2,0)	<0,001	6 (%0,6)	49 (%5,1)	<0,001	9 (%1,0)	24 (%2,6)	0,01
Semptomatik VTE	6 (%0,4)	11 (%0,7)		3 (%0,4)	15 (%1,7)		8 (%1,0)	24 (%2,7)	
Majör kanamalar	6 (%0,3)	2 (%0,1)		1 (%0,1)	1 (%0,1)		7 (%0,6)	6 (%0,5)	

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

Faz III RECORD programına ek olarak, rivaroksabanı gerçek yaşam koşulları altında diğer farmakolojik tromboprolaksi (bakım standardı) tedavileriyle karşılaştırmak amacıyla kalça veya diz için majör ortopedik cerrahi geçiren 17.413 hastada ruhsat sonrası, girişimsel olmayan, açık etiketli bir kohort çalışması (XAMOS) gerçekleştirilmiştir. Semptomatik VTE,

rivaroksaban grubundaki (n=8.778) 57 (%0,6) hastada meydana gelirken, bakım standardı grubundaki (n=8.635) 88 (%1) hastada görülmüştür (HR 0,63; %95 GA 0,43-0,91); güvenlik popülasyonu). Majör kanamaysa rivaroksaban ve bakım standardı gruplarındaki 35 (%0,4) ve 29 (%0,3) meydana gelmiştir (HR 1,1; %95 GA 0,67-1,80). Dolayısıyla, bu sonuçlar pivot randomize çalışmalarda elde edilen sonuçlarla tutarlıdır.

DVT, 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 3.449 akut DVT hastası, DVT tedavisi ile rekürren DVT ve PE önlenmesi için çalışılmıştır (semptomatik PE gösteren hastalar bu çalışmanın dışında tutulmuştur). Tedavi süresi araştırmacının 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 4.832 akut PE hastası, PE tedavisi ve rekürren DVT ve PE önlenmesi için çalışılmıştır. Tedavi süresi araştırmacının 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 tedavisini ile K vitamini antagonist tedavisi kombinasyonundan oluşan karşılaştırma tedavi rejimi PT/INR terapötik aralığa gelene dek ($\geq 2,0$) uygulanmıştır. Tedavi PT/INR değerlerinin terapötik aralıkta (2- 3) 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, araştırmacının 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, fatal 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 4) 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 GA= 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 GA, 0,35 - 1,35).

Birincil güvenlik sonuçlarının görülme oranlarının (majör veya non-majör klinik olarak anlamlı kanama olayları) yanı sıra, ikincil güvenlik sonuçlarının görülme oranları da (majör kanama olayları) her iki tedavi grubu için benzer olmuştur.

Tablo 4: Faz III Einstein DVT çalışması etkililik ve güvenlik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	Semptomatik akut derin ven trombozu olan 3.449 hasta	
Tedavi Dozu ve Süresi	Rivaroksaban^a 3, 6 ya da 12 ay N=1.731	Enoksaparin/ VKA^b 3, 6 ya da 12 ay N=1.718
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 (%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 HR'ye eşit etkinlik), p=0,076 (üstünlük) HR:0,68 (0,44-1,04)

Einstein PE çalışmasında (bkz. Tablo 5) 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 GA: 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 GA: 0,277 - 1,484).

Primer güvenlik 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 güvenlik sonucu için insidans (majör kanama olayları), rivaroksaban grubunda (%1,1 (26/2412)), 0,493 HR ile (%95 GA: 0,308 - 0,789) enoksaparin/VKA grubuna (%2,2 (52/2405)) göre biraz daha düşük olmuştur.

Tablo 5: Faz III EINSTEIN PE çalışması etkililik ve güvenlik sonuçları

Çalışma popülasyonu	Akut semptomatik pulmoner embolizmi olan 4.832 hasta	
Tedavi dozu ve süresi	Rivaroksaban^a 3, 6 ve 12 ay N=2.419	Enoksaparin/ VKA^b 3, 6 ya da 12 ay N=2.413
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 (%0)	2 (<%0,1)
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm	11 (%0,5)	7 (%0,3)
Majör veya klinik 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 belirtilmiş 2'lik bir HR'ye eşit etkinlik); HR: 1,123 (0,749 -1,684)

Einstein DVT ve PE çalışma sonuçlarının önceden belirlenmiş havuzlanan analizi yapılmıştır (bkz. Tablo 6).

Tablo 6: Faz III EINSTEIN DVT ve EINSTEIN PE çalışmalarının havuzlanmış analizinden etkililik ve güvenlik sonuçları

Çalışma popülasyonu	Akut semptomatik derin ven trombozu ya da pulmoner embolizmi olan 8.281 hasta	
Tedavi dozu ve süresi	Rivaroksaban^a 3, 6 ve 12 ay N=4.150	Enoksaparin/ VKA^b 3, 6 ya da 12 ay N=4.131
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 GA: 0,614 - 0,967), nominal p değeri $p = 0,0244$).

Einstein Extension çalışmasında (bkz. Tablo 7) rivaroksaban, primer ve sekonder etkililik sonuçları açısından plaseboda üstün olmuştur. Primer güvenlik 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 güvenlik 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 7: Faz III Einstein Extension çalışmasının etkililik ve güvenlik sonuçları

Çalışma popülasyonu	Rekürren venöz tromboembolizmin önlenmesi ve sürekli tedavisi için 1.197 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 majör olmayan 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 8), rivaroksaban 20 mg ve 10 mg'ın ikisi de, primer etkililik sonucu açısından 100 mg asetilsalisilik asitten üstün olmuştur. Primer güvenlik 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 8: Faz III Einstein Choice çalışmasının etkililik ve güvenlik sonuçları

Çalışma popülasyonu	Rekürren venöz tromboembolizmin sürekli önlenmesi için 3.396 hasta		
Tedavi dozu	Günde bir kez rivaroksaban 20 mg N=1.107	Günde bir kez rivaroksaban 10 mg N=1.127	Günde bir kez ASA 100 mg N=1.131
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 GA 0,40 - 1,50), 0,91 (%95 GA 0,54 - 1,54) ve 0,51 (%95 GA 0,24 - 1,07) olmuştur. Klinik uygulamadaki bu sonuçlar bu endikasyondaki belirlenmiş güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Dört ülkeden kanser öyküsü olmayan 40.000'den fazla hastada ruhsatlandırma sonrası, girişimsel olmayan bir çalışmada, DVT ve PE'nin tedavisi veya önlenmesi için RİVOKSAR reçete edilmiştir. Hastaneye yatışa yol açan semptomatik/klinik olarak belirgin VTE/tromboembolik olaylar için 100 hasta yılı başına olay oranları Birleşik Krallık'ta 0,64 (%95 GA 0,40 -0,97) ile Almanya için 2,30 (%95 GA 2,11 -2,51) arasında değişmektedir. 100 hasta yılı başına hastaneye yatışla sonuçlanan kanama olayı oranları intrakraniyal kanama için 0,31 (%95 GA 0,23 -0,42), gastrointestinal kanama için 0,89 (%95 GA 0,67 -1,17), ürogenital kanama için 0,44 (95% CI 0,26 -0,74) ve diğer kanamalar için 0,41 (%95 GA 0,31 -0,54) arasında değişmektedir.

Yüksek risk taşıyan üçlü pozitif antifosfolipid antikor sendromlu hastalar

Araştırmacı tarafından desteklenen randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada körlenmiş sonlanım noktası karar verme yaklaşımı kullanılarak tromboz öyküsü ile antifosfolipid antikor 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 klirensi < 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.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, tromboembolik olayların önlenmesinde pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde rivaroksaban ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tablet 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 birlikte alınması, 2,5 mg ve 10 mg dozda rivaroksabanın EAA ya da C_{maks} değerlerini etkilemez. RİVOKSAR 2,5 mg ve 10 mg tablet yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir.

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

Rivaroksabanın emilimi ilaç salınımının gastrointestinal kanalın hangi bölgesinde gerçekleştiğine bağlıdır. Rivaroksaban granülü ince bağırsak proksimalinde salındığı zaman EAA ve C_{maks} bakımından tablete kıyasla emilimde %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.

20 mg rivaroksabanın biyoyararlanımı (EAA ve C_{maks}), tam bir tablet haline kıyasla, ezilmiş bir tabletin elma püresine karıştırılarak oral yoldan uygulanması veya suda süspansiyon haline getirilerek sıvı bir öğünün ardından gastrik sonda ile uygulanması için benzerdir. Rivaroksabanın öngörülebilir, dozla orantılı farmakokinetik profili dikkate alındığında, bu

çalışmada elde edilen biyoyararlanım bulgularının daha düşük rivaroksaban dozları için de geçerli olma ihtimali bulunmaktadır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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 aktif etken madde şeklinde bulunur.

Rivaroksaban, CYP3A4, CYP2J2 ve CYP'den bağımsız mekanizmalarla metabolize edilir. Morfolinonun oksidatif degradasyonu ve amid bağlarının hidrolizi majör biyotransformasyon alanlarıdır. *In vitro* araştırmalara dayanarak, rivaroksaban P-gp (P-glikoprotein) ve Bcrp (meme kanseri direnç proteini) taşıyıcı proteinlerinin bir substratıdır.

Değişmemiş rivaroksaban insan plazmasındaki en önemli bileşiktir, dolaşımda majör ya da aktif metaboliti bulunmaz. Yaklaşık 10 L /saat'lik sistemik klirensi ile rivaroksaban düşük klerensli bir ilaç olarak sınıflandırılabilir. 1 mg dozun intravenöz uygulanmasından sonra, eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4,5 saattir. Oral uygulamadan sonra eliminasyon, absorpsiyon hızı limitli hale gelir. Rivaroksabanın plazmadan eliminasyonu genç bireylerde 5-9 saatlik, yaşlılarda 11-13 saatlik terminal yarılanma ömrü ile gerçekleşir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, temel olarak belirgin olarak azalmış total ve renal klirensle ilgili 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.

Pediyatrik Popülasyon:

Çocuklar ve 18 yaşından küçük çocuk ve adolesanlarda VTE endikasyonunun önlenmesinde güvenlik ve etkinlik 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 izlenen siroz hastaları (Child Pugh A olarak sınıflandırılanlar), rivaroksabanın farmakokinetik özelliklerinde neredeyse uygun sağlıklı kontrol gruplarına benzer düzeyde, yalnızca minör değişiklikler sergilemiştir (ortalama olarak rivaroksaban EAA değerinde 1,2 kat artış). Orta derecede karaciğer yetmezliği izlenen siroz hastalarında (Child Pugh B olarak sınıflandırılanlar), rivaroksabanın ortalama EAA değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla 2,3 kat olmak üzere anlamlı derecede artmıştır. Serbest ilacın EAA değeri 2,6 kat artmıştır. Bu hastalarda, orta derecede böbrek yetmezliği hastalarına benzer şekilde, renal eliminasyon da azalmıştır.

Ciddi karaciğer yetmezliği izlenen hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

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

Rivaroksaban, Child Pugh B ve C derecesinde siroz hastaları dahil olmak üzere koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı izlenen hastalarda kontrendikedir.

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi ölçümü yoluyla değerlendirilen renal fonksiyonda azalmayla korele olarak, rivaroksaban maruziyetinde artış vardır.

Hafif (kreatinin klirensi: 50-80 mL/dk), orta (kreatinin klirensi: 30-49 mL/dk) ya da ciddi (kreatinin klirensi: 15-29 mL/dk) böbrek yetmezliği olan bireylerde, rivaroksaban plazma konsantrasyonları (EAA) sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında 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, FXa aktivitesinin genel inhibisyonu sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sırasıyla 1,5, 1,9 ve 2-kat artmıştır; PTZ uzaması benzer şekilde sırasıyla 1,3, 2,2 ve 2,4 kat artmıştır.

Kreatinin klirensi <15 mL/dak olan hastalar için veri bulunmamaktadır.

Plazma proteinlerine bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle, rivaroksabanın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

Kreatinin klirensi <15 mL/dak olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Rivaroksaban kreatinin klirensi 15-29 mL/dak olan ciddi böbrek yetmezliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Hastalardaki farmakokinetik veriler

VTE'nin önlenmesi için günde bir kez 10 mg rivaroksaban alan hastalarda, doz sonrası 2.- 4. saatte ve yaklaşık 24. saatte (yaklaşık olarak doz aralığı sırasındaki maksimum ve minimum konsantrasyonları temsil eder) geometrik ortalama konsantrasyon (%90 tahmin aralığı), sırasıyla 101 (7-273) ve 14 (4-51) mikrogram/L olarak saptanmıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Geniş bir aralıktaki (günde iki kez 5-30 mg) dozda uygulama yapıldıktan sonra rivaroksaban plazma konsantrasyonu ile birçok FD sonlanım noktası (faktör Xa inhibisyonu, PTZ, aPTT, Heptest) arasındaki farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) ilişki değerlendirilmiştir. Rivaroksaban konsantrasyonu ve FXa aktivitesi arasındaki ilişkiyi en iyi açıklayan yöntem E_{maks} modeli olmuştur. PTZ için genellikle doğrusal kesiştirme modeli verileri daha iyi açıklamaktadır. Kullanılan farklı PTZ reaktiflerine bağlı olarak, eğim önemli oranda değişiklik sergilemiştir. Neoplastin PTZ kullanıldığında başlangıç PTZ değeri yaklaşık 13 saniye, eğri ise 3 ila 4 s/(100 mikrogram/L) olmuştur. Faz II ve III çalışmalarındaki FK/FD analizlerinin

sonuçları sağlıklı kişilerde elde edilen verilerle tutarlılık sergilemiştir. Hastalarda, başlangıç FXa ve PTZ değerlerinin ameliyattan etkilenmesi, konsantrasyon-PTZ eğrisinde ameliyattan sonraki gün ile kararlı durum arasında fark olmasına yol açmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Mikrokristalin selüloz (Tip 102)
- Laktoz granül (laktoz monohidrat SD) (sığır sütünden elde edilir)
- Kroskarmelloz sodyum
- Hidroksipropil metil selüloz (E5) (hipromelloz)
- Magnezyum stearat
- Poloksamer 188 (mikronize)
- Opadry 04F240011 pink *
 - *HPMC 2910/hipromelloz
 - Makrogol / PEG
 - Titanyum dioksit
 - Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC/Aluminyum folyo blister ambalaj.
10 ve 30 tabletlik kutularda.

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

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi Eski Büyükdere Cad. No:4 34467
Maslak / Sarıyer / İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2019/194

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.04.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ