

## 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

VORELBAN 2,5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet etkin madde olarak 2,5 mg rivaroksaban içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum lauril sülfat.....0,4 mg

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı).....23,9 mg

Kroskarmelloz sodyum.....2,6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

VORELBAN, ASA ile birlikte uygulandığında, yüksek iskemik olay riski taşıyan koroner arter hastalığı (KAH) veya semptomatik periferik arter hastalığı (PAH) olan yetişkin hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesinde endikedir.



## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde iki kez 2,5 mg'dır.

#### AKS

Günde iki kez VORELBAN alan hastalar ayrıca 75-100 mg/gün ASA dozu ya da 75 mg/gün klopidoğrel veya standart günlük tiklopidin dozuna ek olarak 75-100 mg/gün ASA dozu almalıdır.

#### KAH veya PAH

Günde iki kez VORELBAN alan hastalar aynı zamanda 75 - 100 mg ASA/gün dozu da almalıdır.

Semptomatik PAH nedeniyle alt ekstremitenin revaskülarizasyon prosedürünü (hibrid prosedürler dahil cerrahi veya endovasküler) başarıyla atlatan hastalarda, tedavi, hemostaz başarılarına kadar başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

### Uygulama süresi

#### AKS

Tedavi, düzenli olarak hasta bazında değerlendirilmeli; iskemik olay riski kanama riski karşısında tartılmalıdır. 24 aya kadar olan deneyimler sınırlı olduğundan, tedavinin 12 aydan uzun süreyle devam ettirilmesi hasta bazında değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

#### KAH veya PAH

Tedavi süresi, düzenli değerlendirmelere göre her bir hasta için belirlenmeli ve kanama risklerine karşı trombotik olay riski göz önüne alınmalıdır.

#### AKS, KAH/PAH

##### *Antiplatelet tedavisiyle eş zamanlı uygulama*

Çift antiplatelet tedavisiyle kombine olarak günde iki kez VORELBAN'ın güvenliliği ve etkililiği:

ASA artı klopidoğrel/tiklopidin ile kombine olarak, yakın zaman önce AKS'si olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.1) ve ASA ile ve uygunsa kısa süreli klopidoğrel kullanımıyla kombine olarak,



semptomatik PAH nedeniyle alt ekstremitelerde yakın zamanlı revaskülarizasyon prosedürü geçirmiş hastalarda çalışılmıştır.

### **Uygulama şekli:**

VORELBAN oral kullanım içindir.

VORELBAN yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.2).

Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalar için VORELBAN tablet kullanımdan hemen önce ezilip su veya elma püresi gibi yumuşak gıdalarla karıştırılarak oral yoldan kullanılabilir.

Ezilen VORELBAN tablet tüpün doğru gastrik pozisyonda olduğu doğrulandıktan sonra gastrik tüp yoluyla da verilebilir. Ezilen tablet, gastrik tüp aracılığıyla az miktarda su içinde uygulanmalı ve ardından tüp su ile yıkanmalıdır. (bkz. Bölüm 5.2).

### **AKS**

VORELBAN ile tedavi, AKS olayının (revaskülarizasyon prosedürleri dahil) stabilizasyonundan sonra mümkün olan en kısa sürede; hastanın hastaneye kabulünden en erken 24 saat sonra ve parenteral antikoagülasyon tedavisinin normalde kesileceği zaman başlatılmalıdır.

### **KAH veya PAH**

Akut trombotik olay veya vasküler prosedürü olan ve ikili antiplatelet tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda günde iki kez VORELBAN uygulamasının sürdürülmesi, olayın veya prosedürün türüne ve antiplatelet rejimine bağlı olarak değerlendirilmelidir.

### ***Kaçırılan doz***

Bir doz atlanması halinde, hasta bir sonraki programlanmış zamanda tavsiye edilen şekilde normal dozu almaya devam etmelidir. Eksik dozu telafi etmek için iki kat doz alınmamalıdır.

### ***Tedavinin vitamin K antagonistlerinden (VKA) VORELBAN'a değiştirilmesi***

VKA tedavisi gören hastalarda tedavinin VORELBAN'a değiştirilmesinde, VORELBAN alınmasının ardından INR (Uluslararası Normalizasyon Oranı) değerleri yalancı yükselme gösterecektir. INR, VORELBAN'ın antikoagülan aktivitesinin ölçümü için geçerli bir ölçüm değildir ve bu nedenle kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).



### *Tedavinin VORELBAN'dan vitamin K antagonistlerine (VKA) değiştirilmesi*

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

VORELBAN tedavisinden VKA tedavisine geçiş yapılan hastalarda  $INR \geq 2$  olana dek VKA eş zamanlı olarak verilmelidir. Değişim periyodunun ilk iki gününde VKA'nın standart başlangıç dozu kullanılmalı ve onu INR testi rehberliğinde VKA dozu takip etmelidir. Hastalar hem VORELBAN ve hem de VKA kullanırken INR VORELBAN'ın bir sonraki dozundan önce test edilmeli ancak önceki dozdan sonra 24 saatten önce test edilmemelidir. VORELBAN'ın kesilmesinin ardından son dozdan 24 saat sonra INR testi güvenilir biçimde yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.2).

### *Tedavinin parenteral antikoagölánlardan VORELBAN'a değiştirilmesi*

Halihazırda parenteral antikoagölán ile tedavi edilen hastalarda parenteral antikoagölán kesilir ve VORELBAN tedavisine parenteral ilacın (ör. düşük molekül ağırlıklı heparin) bir sonraki planlanan dozundan 0 ila 2 saat önce ya da sürekli uygulanan parenteral ilacın (ör. intravenöz fraksiyone olmayan heparin) kesilme zamanında başlanır.

### *Tedavinin VORELBAN'dan parenteral antikoagölánlara değiştirilmesi*

İlk parenteral antikoagölán dozu bir sonraki VORELBAN dozunun alınacağı zamanda uygulanmalıdır.

## **Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Böbrek yetmezliği:**

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardan (kreatinin klirensi 15 - 29 mL/dk) elde edilen kısıtlı klinik veriler, bu hasta popölasyonunda rivaroksaban plazma düzeylerinin anlamlı derecede arttığına işaret etmektedir. Bu nedenle, VORELBAN bu hasta popölasyonunda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Kreatinin klirensi <15 mL/dk olan hastalarda VORELBAN kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Hafif (kreatinin klirensi: 50-80 mL/dk) veya orta derecede (kreatinin klirensi: 30 - 49 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).



**Karaciğer yetmezliği:**

VORELBAN, 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).

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**Geriatrik popülasyon:**

Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Kanama riski, yaş ilerledikçe artar (bkz. Bölüm 4.4).

**Diğer:***Vücut ağırlığı:*

Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

*Cinsiyet:*

Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

VORELBAN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Rivaroksabana ya da tablet içeriğindeki diğer maddelere (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılık,
- Klinik olarak anlamlı aktif kanama,
- Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon veya kanama riski yüksek malign neoplazm varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya omurilik yaralanmaları, yeni geçirilmiş beyin, omurilik ameliyatı veya oftalmik ameliyat, 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 [ör. 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),

- Önceden inme veya geçici iskemik atak (TİA) geçirmiş olan hastalarda AKS tedavisi için antiplatelet tedavisiyle eş zamanlı tedavi (bkz. Bölüm 4.4),
- Önceden hemorajik veya laküner inme veya bir ay içinde inme geçirmiş hastalarda KAH/PAH tedavisi ile eş zamanlı ASA tedavisi (bkz. Bölüm 4.4),
- 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**

AKS hastalarında, günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg'ın etkililiği ve güvenliliği tek başına ASA antiplatelet ajanlarıyla kombine olarak veya ASA artı klopidoğrel/tiklopidinle araştırılmıştır.

Yüksek iskemik olay riski olan KAH/PAH hastalarında, günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg'ın etkililiği ve güvenliliği ASA ile kombine olarak incelenmiştir.

Semptomatik PAH nedeniyle alt ekstremitelerde yakın zamanda revaskülarizasyon prosedürü geçiren hastalarda, günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg'ın etkililiği ve güvenliliği, tek başına antiplatelet ajanı ASA veya ASA artı kısa süreli klopidoğrel ile kombine olarak incelenmiştir. Gerekirse, klopidoğrel ile ikili antiplatelet tedavisi kısa süreli olmalıdır; uzun süreli ikili antiplatelet tedavisinden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Diğer antiplatelet ajanlarıyla, örneğin prasugrel veya tikagrelor ile kombinasyon halindeki tedavi araştırılmamıştır ve önerilmemektedir.

Antikoagülasyon uygulamasına paralel klinik gözetim tedavi dönemi boyunca önerilmektedir.

#### **Kanama riski:**

Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, VORELBAN alan hastaların kanama belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmesi gerekir. Kanama riskinin arttığı durumlarda dikkatle kullanılması tavsiye edilir. Ciddi kanama meydana gelirse VORELBAN uygulaması kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.9).



Klinik çalışmalarda, mukozal kanamalar (burun, dişeti kanaması, gastrointestinal kanama, anormal vajinal kanama veya artan adet kanaması dahil genito üriner kanama) ve anemi, tekli ve çift anti-platelet tedavisinin yanı sıra uzun süreli rivaroksaban tedavisi sırasında daha sık görülmüştür. Bu yüzden, yeterli klinik gözetime ek olarak, hemoglobinin/hematokrite yönelik laboratuvar testleri, okült kanamayı tespit etmek ve uygun olduğu kararı verildiği üzere açık kanamanın klinik açıdan anlamının miktarını tayin etmek için çok değerli olabilir.

Aşağıda ayrıntılı açıklandığı üzere, pek çok hasta alt grubu artmış kanama riski altındadır. Bu hastalarda, çift antiplatelet tedavisi ile kombine olarak VORELBAN kullanımı, kanama açısından riske karşı aterotrombotik olayların önlenmesi açısından faydaya karşı dengelenmelidir. Buna ilaveten, bu hastalar tedavi başlatıldıktan sonra kanama komplikasyonları ve anemi belirti ve bulguları açısından dikkatlice izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Hemoglobinde ya da 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 istisnai 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 Bölüm 5.2).

#### Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30 mL/dk) rivaroksaban plazma düzeyleri, kanama riskinde artışa yol açabilecek şekilde anlamlı derecede (ortalama 1,6 kat) yükselebilir. VORELBAN, kreatinin klirensi 15 - 29 mL/dk olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi < 15 mL/dk olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Orta derecede böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi 30 - 49 mL/dk) ve eş zamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran başka ilaçlar almakta olan hastalarda VORELBAN dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).



#### Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:

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

Hastalar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), asetilsalisilik asit (ASA), trombosit agregasyon inhibitörleri veya seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) gibi hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Ülseratif gastrointestinal hastalık riski olan hastalarda uygun bir profilaktik tedavi düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.1).

VORELBAN ve antiplatelet ajanlarıyla tedavi gören hastalara, sadece faydanın kanama riskine ağır basması halinde NSAID'lerle eş zamanlı tedavi uygulanmalıdır.

#### Diğer kanama riski faktörleri:

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

- Konjenital ya da edinilmiş kanama bozuklukları
- Kontrolsüz ciddi arteriyel hipertansiyon
- Aktif ülser olmaksızın kanama komplikasyonuna yol açabilecek diğer gastrointestinal hastalıklar (ör. inflamatuvar bağırsak hastalığı, özefajit, gastrit ve gastroözefageal reflü hastalığı)
- Vasküler retinopati
- Bronşektazi ya da pulmoner kanama öyküsü

Aşağıdaki AKS ve KAH/PAH hastalarında dikkatli kullanılmalıdır:

- $\geq 75$  yaş, tek başına ASA veya ASA + klopidoğrel veya tiklopidin ile eş zamanlı uygulandığında. Tedavinin fayda risk dengesi düzenli olarak ayrı ayrı değerlendirilmelidir.
- Vücut ağırlığı düşük olan (60 kg'dan az), tek başına ASA veya ASA + klopidoğrel veya tiklopidin ile eş zamanlı uygulandığında.





- Şiddetli semptomatik kalp yetmezliği olan KAH hastaları. Çalışma verileri bu tür hastaların rivaroksaban tedavisinden daha az fayda sağlayabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.1).

#### 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 rivaroksaban'ın güvenliliği ve etkililiğine ilişkin çalışma yapılmamıştır; dolayısıyla VORELBAN'ın bu hasta popülasyonu için yeterli anti-koagülasyon sağladığını destekleyen veri mevcut değildir. Bu hastalar için rivaroksaban ile tedavi önerilmemektedir.

#### Antifosfolipid antikor sendromlu olan 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.

#### Önceden inme ve/veya TİA'sı olan hastalar:

##### *AKS hastaları*

VORELBAN, önceden inme veya TİA öyküsü olan hastalarda AKS tedavisi için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Önceden inme veya TİA geçirmiş olup AKS gelişen az sayıda hastayla çalışılmış olmakla birlikte, mevcut sınırlı etkililik verileri bu hastaların tedaviden fayda görmeyeceğini işaret etmektedir.



### *KAH/PAH hastaları*

Önceden hemorajik veya laküner inme öyküsü olan veya önceki ay içinde laküner olmayan inme geçirmiş KAH/PAH hastaları ile ilgili çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.3).

Önceden inme veya TIA öyküsü olan, semptomatik PAH nedeniyle alt ekstremitelerde yakın zamanda revaskülarizasyon prosedürü geçiren hastalar araştırılmamıştır. İkili antiplatelet tedavisi alan bu hastalarda VORELBAN ile tedaviden kaçınılmalıdır.

### 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 kullanımı sırasında ya da hemostazi etkileyen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımıyla artabilir. Bu risk, travmatik ya da tekrarlanan epidural veya spinal ponksiyon ile de artabilir.

Hastaların nörolojik bozukluk belirti ve bulgularına (ör. sersemlik hissi, bacaklarda güçsüzlük, bağırsak veya mesane işlev bozuklukları) karşı sık sık izlenmesi gerekmektedir. Nörolojik bozukluk görülürse, 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 2,5 mg'ın antiplatelet ajanlarıyla kullanımına ilişkin klinik deneyim mevcut değildir. Trombosit agregasyon inhibitörleri, üreticinin reçeteleme bilgilerinde önerilen şekilde kesilmelidir.

Nöraksiyal (epidural/spinal) anestezi veya spinal ponksiyon uygulamaları ile eş zamanlı rivaroksaban kullanımı ile ilişkili olası kanama riskini azaltmak için rivaroksabanın farmakokinetik profili 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). Bununla birlikte, her hastada yeterli derecede düşük bir antikoagülan etkiye ulaşmak için kesin süre bilinmemektedir.



#### İnvazif prosedürler ve cerrahi müdahale öncesinde ve sonrasında doz önerileri:

Bir invazif prosedür veya cerrahi müdahale gerekiyorsa, VORELBAN müdahaleden en az 12 saat önce ve doktorun klinik kararına göre kesilmelidir. Bir hasta elektif cerrahi geçirecekse ve antiplatelet etki istenmiyorsa, trombosit agregasyon inhibitörleri ürünlerin kısa ürün bilgilerinin belirttiği şekilde kesilmelidir.

Prosedür geciktirilemeyecekse, 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).

#### Geriatrik popülasyon:

Yaş ilerledikçe hemorajik risk artabilir (bkz. Bölüm 5.1 ve 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 cilt reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar bu reaksiyonlarla ilgili en yüksek riskli tedavi sürecinin başlarında taşımaktadır: reaksiyon başlangıcı vakaların büyük bölümünde tedavinin ilk haftalarında meydana gelir. Rivaroksaban, ciddi cilt döküntüsü (ör. yayılan, şiddetli ve/veya vezikül oluşturan) veya mukozal lezyonlarla ilişkili başka bir hipersensitivite bulgusu ilk ortaya çıktığında kesilmelidir.

#### Yardımcı maddeler ile ilgili bilgi:

VORELBAN laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz- galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her film kaplı tablet başına 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 glikoprotein (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 (eğri altına alan) 2,6 kat / 2,5 kat artışa ve ortalama rivaroksaban  $C_{maks}$ 'ında 1,7 kat / 1,6 kat artışa yol açmıştır. Bu nedenle, rivaroksaban'ın eş zamanlı olarak ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol gibi azol-antimikotikler ya da HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) ile sistemik tedavi gören hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Bu etkin maddeler hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleridir (bkz. Bölüm 4.4).

Rivaroksabanın eliminasyon yollarından (CYP3A4 ya da P-gp) sadece birini kuvvetli şekilde inhibe eden diğer etkin maddelerin, rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını 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'sında 1,5 kat ve  $C_{maks}$ 'ında 1,4 kat artışa yol açar. Klaritromisin ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda anlamlı olabilir (Böbrek yetmezliği olan hastalar için, bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A4 ve P-gp'yi orta derecede inhibe eden eritromisin (500 mg günde üç kez), ortalama rivaroksaban EAA'sı ve  $C_{maks}$ 'ında 1,3 kat artışa neden olmuştur. Eritromisin ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda anlamlı olabilir.

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda, eritromisin (günde üç kez 500 mg) böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülere göre ortalama rivaroksaban EAA değerinde 1,8 kat artış ve  $C_{maks}$  değerinde 1,6 kat artışa yol açmıştır. Orta düzey böbrek yetmezliği olan hastalarda, eritromisin böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülere göre ortalama rivaroksaban EAA değerinde 2 kat artış ve  $C_{maks}$  değerinde 1,6 kat artışa yol açmıştır. Eritromisin böbrek yetmezliğinin etkisine ek bir etki yaratmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Orta derece kuvvetli CYP3A4 inhibitörü olarak değerlendirilen flukonazol (günde bir kez 400 mg), ortalama rivaroksaban EAA değerinde 1,4 kat, ortalama  $C_{maks}$  değerinde ise 1,3 kat artışa neden olmuştur. Flukonazol ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel



olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda 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 (40 mg tek doz) ile rivaroksabanın (10 mg tek doz) kombine kullanımından sonra, pıhtılaşma testlerine (protrombin zamanı [PTZ], aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı [aPTT]) ilave bir etkisi olmaksızın anti-faktör Xa aktivitesine ilave etki gözlenmiştir. Enoksaparin, rivaroksabanın farmakokinetiğini etkilememiştir. Artan kanama riski nedeniyle, diğer antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

#### NSAİİ/trombosit agregasyon inhibitörleri:

Rivaroksaban (15 mg) ve 500 mg naproksenin eş zamanlı uygulanmasından sonra kanama zamanında klinik olarak anlamlı bir uzama gözlenmemiştir. Bununla beraber, daha belirgin farmakodinamik cevap veren bireyler olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Rivaroksaban 500 mg ASA 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 korelasyon göstermeyen bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Hastalar NSAİD'ler (ASA dahil) ve trombosit agregasyon inhibitörleri ile eş zamanlı olarak tedavi görüyorsa dikkatli olunmalıdır, zira bu tıbbi ürünler tipik olarak kanama riskini artırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

#### SSRI'lar/SNRI'lar:

Diğer antikoagülanlarda olduğu gibi, trombositler üzerindeki bildirilmiş etkileri nedeniyle SSRI veya SNRI'ların eş zamanlı kullanımı durumunda hastaların kanama riskinin yükselmesi



olasılığı bulunmaktadır. Rivaroksaban klinik programında eş zamanlı kullanıldığında, tüm tedavi gruplarında önemli veya önemli olmayan klinik olarak ilgili kanama oranlarının sayısal olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

#### Varfarin:

Tedavinin 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; aPTT, faktör Xa (Fxa) aktivite inhibisyonu ve endojen trombin potansiyeli üzerindeki etkiler ise 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 4. günden itibaren tüm testler (PT, aPTT, FXa aktivitesinin inhibisyonu ve ETP [Endojen Trombin Potansiyeli] dahil) yalnızca rivaroksaban etkisini yansıtır (bkz. Bölüm 4.2).

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 CYP3A4 ve P-gp indükleyicisi rifampisin ile beraber uygulanması, ortalama rivaroksaban EAA'sında yaklaşık %50 azalma ile farmakodinamik etkilerinde paralel bir azalmaya neden olmuştur. 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 bulguları açısından yakından izlenmediği sürece güçlü CYP3A4 indükleyicileriyle 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 etkileşimler



gözlenmemiştir. Rivaroksaban, CYP3A4 gibi herhangi bir majör CYP izoformunu inhibe etmez ve indüklemey. Klinik açıdan önemli herhangi bir gıda etkileşimi gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

#### Laboratuvar parametreleri:

Rivaroksabanın etki mekanizmasına uygun olarak beklendiği üzere, pıhtılaşma parametresi testleri (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 kaçınmalıdır.

#### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda rivaroksaban'ın güvenlik 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 VORELBAN gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.3).

#### **Laktasyon dönemi**

Rivaroksabanın insan sütüyle atılıp atılmadığı, emziren kadınlarda güvenlik ve etkililiği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, rivaroksabanın sütle atıldığını göstermektedir. rivaroksaban 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 VORELBAN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.



## Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite üzerindeki etkileri değerlendirmek için insanlarla özel rivaroksaban çalışmaları yapılmamıştır. Sıçanlarda erkek ve dişi fertilitesine ilişkin bir çalışmada, hiçbir etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Rivaroksabanın araç ve 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). Bu advers reaksiyonların görüldüğü hastalar araç ya da makine kullanmamalıdır.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

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

Toplamda, 19 faz III çalışmada 69.608 yetişkin hasta ve 2 faz II ve 1 faz III çalışmasında 488 pediyatrik hasta rivaroksabana maruz bırakılmıştır.

Tablo 1: Rivaroksaban faz III çalışmalarında çalışılan yetişkin ve çocuk hasta sayısı, total günlük doz ve maksimum tedavi süresi

| Endikasyon                                                                                                                                         | Hasta sayısı* | Total günlük doz                                                                                  | Maksimum tedavi süresi |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi                                      | 6.097         | 10 mg                                                                                             | 39 gün                 |
| Medikal hastalığı bulunan hastalarda VTE'nin 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<br>22. gün ve devamında: 20 mg<br>En az 6 ay sonra:<br>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 | 12 ay                  |





|                                                                                     |         |                                                                                                     |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                                     |         | maruziyet elde etmek için vücut ağırlığına göre ayarlanmış doz                                      |       |
| Non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme ve sistemik embolizmin önlenmesi | 7.750   | 20 mg                                                                                               | 41 ay |
| AKS sonrasında hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi                        | 10.225  | ASA veya ASA+klopidogrel ya da tiklopidin ile eş zamanlı 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 |
|                                                                                     | 3.256** | ASA ile eş zamanlı uygulanmak üzere 5 mg                                                            | 42 ay |
| *En az bir doz rivaroksabana maruz kalan hastalar<br>**VOYAGER PAD çalışmalarından  |         |                                                                                                     |       |

Rivaroksaban alan hastalarda en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyon kanamadır (bkz. Aşağıda bölüm 4.4 ve “Seçilen advers reaksiyonların açıklaması”) (Tablo 2). En yaygın olarak bildirilen kanamalar epistaksis (%4,5) ve gastrointestinal hemorajidir (%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 yetişkin hastalarda VTE'nin önlenmesi | Hastaların %6,8'i   | Hastaların %5,9'u |
| Hastalarda VTE'nin önlenmesi                                                             | Hastaların %12,6'sı | Hastaların %2,1'i |



|                                                                                                                                                    |                                         |                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| DVT, PE tedavisi ve nüksün 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'ü                      | Hastaların %4,6'sı                         |
| Nonvalvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme ve sistemik embolizmin önlenmesi                                                                 | 100 hasta yılı başına 28                | 100 hasta yılı başına 2,5                  |
| AKS sonrasında 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 <sup>#</sup> | 100 hasta yılı başına 0,74*** <sup>#</sup> |

\* Tüm rivaroksaban çalışmaları için, bütün kanama olayları toplanır, bildirilir ve karara bağlanır.

\*\* COMPASS çalışmasında, advers olay toplanmasına yönelik seçici bir yaklaşım uygulandığı için düşük bir anemi insidansı mevcuttur.

\*\*\* Advers olay toplanmasına seçici bir yaklaşım uygulanmıştır.

# VOYAGER PAD çalışmasından

**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)<sup>A</sup>, trombositopeni

### **Bağıışıklık 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<sup>A</sup>, diyare, kusma<sup>A</sup>

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın: Transaminaz artışı

Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği, bilirubin artışı, kan alkalın fosfataz artışı<sup>A</sup>, GGT artışı<sup>A</sup>

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 deri altında 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<sup>A</sup>

Yaygın olmayan: Hemartroz

Seyrek: Kas içine kanama

Bilinmiyor: Kanamaya bağlı sekonder kompartman sendromu

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Ürogenital sistem kanaması (hematüri ve menoraji dahil<sup>B</sup>), renal bozukluk (kan kreatinin artışı, kan üre artışı dahil)

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği/hipoperfüzyona neden olmaya yetecek ölçüde kanamaya bağlı sekonder akut böbrek yetmezliği, antikoagülanla ilişkili nefropati

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ateş<sup>A</sup>, periferik ödem, genel güç ve enerjide azalma (yorgunluk ve asteni dahil)

Yaygın olmayan: İyi hissetmeme (malezi dahil)

Seyrek: Lokalize ödem<sup>A</sup>

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: LDH artışı<sup>A</sup>, lipaz artışı<sup>A</sup>, amilaz artışı<sup>A</sup>

### **Yaralanma, Zehirlenme ve Prosedüre Bağlı Komplikasyonlar**

Yaygın: Prosedür sonrası kanama (postoperatif anemi ve yarada kanama da dahil), kontüzyon, yara yeri sızıntısı<sup>A</sup>

Seyrek: Vasküler psödoanevrizma<sup>C</sup>

<sup>A</sup>: Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda VTE'nin önlenmesinde gözlemlenmiştir.

<sup>B</sup>: <55 yaş kadınlarda çok yaygın olarak DVT, PE tedavisi ve nüksün önlenmesinde gözlemlenmiştir.



C: AKS sonrası önleme tedavisinde (perkütan koroner girişimin ardından) 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 posthemorajik anemi ile sonuçlanabilecek, herhangi bir doku ve organda gelişebilecek açık ya da okült kanama riskinde artışla ilişkili olabilir. Belirti, bulgu ve şiddet (ölümcül sonuç dahil) kanama ve/veya aneminin yerleşimi ve derecesine göre değişir (bkz. Bölüm 4.9).

Klinik çalışmalarda, mukozal kanamalar (epistaksis, dişeti kanaması, gastrointestinal kanama, anormal vajinal kanama veya artan menstrüel kanama dahil genitoüriner kanama) ve anemi, VKA tedavisiyle kıyaslandığında uzun süreli rivaroksaban tedavisinde daha sık görülmüştür. Bu yüzden, yeterli klinik gözetime ek olarak, hemoglobin/hematokrite yönelik laboratuvar testleri, okült 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 artabilir, ör. kontrol altında olmayan şiddetli arteriyel hipertansiyonu olan ve/veya eş zamanlı olarak hemostazı etkileyen ilaçlar almakta olan hastalar (bkz. Bölüm 4.4). Menstrüel kanama şiddetlenebilir 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 bulguları 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda, hasta kanama komplikasyonlarına veya diğer yan etkilere karşı dikkatlice gözlemlenmelidir (bkz. “Kanama tedavisi” bölümü). Sınırlı emilim nedeniyle  $\geq 50$  mg supratherapötik dozlarda ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artış olmadan bir tavan etkisi beklenir.

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 veya uygun şekilde tedavi kesilmelidir. Rivaroksabanın yarı ömrü yaklaşık 5 ila 13 saattir (bkz. Bölüm 5.2). Kanama yönetimi kanamanın ciddiyetine ve yerine göre kişiye özel hale getirilmelidir. Gerektiğinde mekanik kompresyon (ör. 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 konsantratu (PCC), aktive protrombin kompleks konsantratu (APCC) veya rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi özgün prokoagülan ilaç kullanılması düşünülmelidir. Bununla birlikte, bugün için, bu ilaçların rivaroksaban alan kişilerde kullanımına dair klinik tecrübe oldukça kısıtlıdır.



Tavsiye de sınırlı klinik dışı verilere dayanmaktadır. Rekombinant faktör VIIa'nın yeniden doz ayarlaması düşünülebilir ve kanamanın gelişimine göre titre edilebilir. Majör kanamalar esnasında, lokal olarak uygun olma durumuna bağlı olarak, hematoloji uzmanı ile konsültasyon düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Protamin sülfat ve K vitamininin rivaroksabanın antikoagülan aktivitesini etkilemesi beklenmez. Rivaroksaban alan hastalarda, traneksamik asit ile ilgili deneyim sınırlı olup, aminokaproik asit ve aprotinin ile deneyim bulunmamaktadır. Rivaroksaban kullanan hastalarda sistemik hemostatik olan desmopresin kullanımıyla ilgili olarak fayda açısından bilimsel gerekçe veya deneyim bulunmamaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle, rivaroksabanın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, direkt faktör Xa inhibitörleridir.

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 bozmaktadır. Rivaroksaban trombini (aktive faktör II) inhibe etmez ve trombositler üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı kanıtlanmıştır.

#### Farmakodinamik etkiler:

İnsanlarda FXa aktivitesinin doza bağımlı şekilde inhibe olduğu gözlenmiştir. Eğer testte Neoplastin kullanılırsa, PTZ, plazma konsantrasyonları (r değeri 0,98'e eşit) ile yakın ilişkili olarak doz bağımlı şekilde rivaroksabandan etkilenir. Diğer reaktifler farklı sonuçlar sağlayacaktır. INR sadece kumarinler için kalibre edildiği ve onaylandığından ve herhangi diğer bir antikoagülan için kullanılmadığından, PTZ okuması saniyeler içinde yapılmalıdır.



Sağlıklı yetişkin gönüllülerde (n=22) rivaroksabanın farmakodinamik özelliklerinin geri çevrilmesine ilişkin bir klinik farmakoloji çalışmasında, 3 faktörlü PCC (Faktör II, IX ve X) ve 4 faktörlü PCC'nin (Faktör II, VII, IX ve X) olmak üzere iki farklı PCC tipinin tek dozlarının etkileri (50 IU/kg) değerlendirilmiştir. 3 faktörlü PCC ortalama Neoplastin PTZ değerlerini 30 dakika içinde yaklaşık 1 saniye azaltırken, 4 faktörlü PCC ile yaklaşık 3,5 saniyelik düşüşler gözlemlenmiştir. 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).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve HepTest de doz bağımlı şekilde uzarlar; ancak rivaroksabanın farmakodinamik etkisinin değerlendirmek için önerilmezler. Klinik rutinde rivaroksaban ile tedavi sırasında koagülasyon parametrelerinin izlenmesine gerek yoktur. Ancak, klinik olarak belirtilirse rivaroksaban seviyeleri kalibre edilmiş nicel anti-faktör Xa testleriyle ölçülebilir (bkz. Bölüm 5.2).

#### Klinik etkililik ve güvenlilik:

##### AKS

Rivaroksaban klinik programı, yakın dönemde AKS (ST-elevasyonlu miyokard infarktüsü [STEMI], ST-elevasyonsuz miyokard infarktüsü [NSTEMI] ya da unstabil angina [UA]) geçirmiş bireylerde KV ölüm, MI ya da inmenin önlenmesinde rivaroksabanın etkililiğini göstermek için tasarlanmıştır. Pivotal çift kör ATLAS AKS 2 TIMI 51 çalışmasında yer alan 15.526 hasta 3 tedavi grubundan birine 1:1:1 oranında randomize edilmiştir: Oral olarak günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg grubu, oral olarak günde iki kez rivaroksaban 5 mg grubu ya da günde iki kez tek başına ASA veya ASA artı bir tiyenopridin (klopidogrel veya tiklopidin) ile birlikte verilen plasebo grubu. 55 yaşın altındaki AKS hastalarında diabetes mellitus veya önceden MI öyküsü olması gerekmiştir. Medyan tedavi süresi 13 ay ve genel tedavi süresi yaklaşık olarak 3 yıla kadardır.

Hastaların %93,2'si eş zamanlı olarak ASA ile birlikte tienopiridin tedavisi ve %6,8'i yalnızca ASA almıştır.

İkili antitrombotik tedavisi gören hastaların %98,8'i klopidogrel, %0,9'u tiklopidin ve %0,3'ü prasugrel almıştır.

Hastalar, hastaneye kabulden en az 24 saat sonra ve 7 güne kadar (ortalama 4,7 gün), AKS olay indeksinin (revaskülarizasyon prosedürleri dahil) stabilizasyonundan sonra mümkün olan en





kısa sürede ve parenteral antikoagülasyon tedavisinin normalde kesileceği zaman ilk rivaroksaban dozunu almıştır.

Günde iki kez 2,5 mg ve günde iki kez 5 mg rivaroksaban rejimlerinin her ikisi de standart antitrombosit tedavinin yanı sıra KV olayların insidansının daha fazla düşürülmesinde de etkili olmuştur. Günde iki kez 2,5 mg rejimi mortaliteyi azaltmıştır ve düşük dozun daha düşük kanama riski oluşturduğuna dair kanıtlar mevcuttur; dolayısıyla kardiyak biyomarkerların yüksek olduğu AKS sonrası hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi için tek başına asetilsalisilik asit (ASA) ya da ASA ve klopidoğrel veya tiklopidin ile kombinasyon şeklinde günde iki kez 2,5 mg rivaroksaban kullanılması önerilmektedir.

Rivaroksaban, plasebo ile karşılaştırıldığında KV ölüm, MI ya da inmenin primer birleşik sonlanım noktasını anlamlı oranda azaltmıştır.

KV ölüm ve MI'deki azalma ile sağlanan fayda, erken ortaya çıktı ve tüm tedavi periyodu boyunca sabit bir etki ile devam etti (bkz. Tablo 3 ve Şekil 1). Ayrıca ilk sekonder sonlanım noktası (her nedene bağlı ölüm, MI veya inme) anlamlı derecede azalmıştır. İlave bir retrospektif analiz, plaseboya kıyasla stent tromboz insidans oranlarında nominal olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (bkz. Tablo 3). Temel güvenlik sonlanım insidans oranları (koroner arter bypass greft [KABG] ile ilişkili olmayan TIMI majör kanama olayları) rivaroksaban ile tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla yüksektir (bkz. Tablo 5). Bununla birlikte insidans oranları, ölümcül kanama olayları intravenöz inotropik ilaçlar ile tedavi gerektiren hipotansiyon ve devam eden kanamaya yönelik cerrahi müdahale bileşenleri için rivaroksaban ve plasebo arasında dengelenmiştir.

Tablo 4'te, perkütanöz koroner girişim (PKG) geçiren hastaların etkililik sonuçları sunulmaktadır. Bu PKG geçiren hasta alt grubundaki güvenlik sonuçları genel güvenlik sonuçlarına benzerdir.

Biyomarkerlarında (troponin veya CK-MB) yükselme olan ve önceden inme/TİA geçirmemiş hastalar çalışma popülasyonunun %80'ini oluşturmuştur. Bu hasta popülasyonunun sonuçları da genel etkililik ve güvenlik sonuçları ile tutarlıdır.



**Tablo 3: Faz III ATLAS AKS 2 TIMI 51'den elde edilen etkililik sonuçları**

| <b>Çalışma popülasyonu</b>               | <b>Yakın dönemde AKS geçiren hastalar<sup>a</sup></b>                                                                             |                                      |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Tedavi dozu</b>                       | <b>Rivaroksaban 2,5 mg,<br/>günde iki kere<br/>N=5.114<br/>n (%)<br/>Tehlike oranı (TO)<br/>(%95 GA)<br/>p değeri<sup>b</sup></b> | <b>Plasebo<br/>N=5.113<br/>n (%)</b> |
| KV ölüm, MI ya da inme*                  | 313 (%6,1)<br>0,84<br>(0,72-0,97)<br>p=0,02*                                                                                      | 376 (%7,4)                           |
| Tüm nedenlere bağlı ölüm, MI ya da inme* | 320 (%6,3)<br>0,83<br>(0,72-0,97)<br>p=0,016*                                                                                     | 386 (%7,5)                           |
| KV ölüm                                  | 94 (%1,8)<br>0,66<br>(0,51-0,86)<br>p=0,002**                                                                                     | 143 (%2,8)                           |
| Tüm nedenlere bağlı ölüm                 | 103 (%2)<br>0,68<br>(0,53-0,87)<br>p=0,002**                                                                                      | 153 (%3)                             |
| MI                                       | 205 (%4)<br>0,9<br>(0,75-1,09)<br>p=0,27                                                                                          | 229 (%4,5)                           |
| İnme                                     | 46 (%0,9)<br>1,13<br>(0,74-1,73)<br>p=0,562                                                                                       | 41 (%0,8)                            |
| Stent trombozu                           | 61 (%1,2)<br>0,7<br>(0,51-0,97)<br>p=0,033**                                                                                      | 87 (%1,7)                            |

<sup>a</sup> modifiye tedavi amacına yönelik popülasyon analizi seti (stent trombozu için tedavi amacına yönelik toplam analiz seti)

<sup>b</sup> plaseboya karşı; Log-rank p-değeri

\*istatistiksel olarak üstün

\*\* nominal olarak anlamlı



GA; güven aralığı, TO; tehlike oranı, KV;kardiyovasküler, MI; miyokard enfarktüsü

**Tablo 4: PKG uygulanan hastalarda Faz III ATLAS AKS 2 TIMI 51'den elde edilen güvenlik sonuçları**

| Çalışma popülasyonu      | PKG uygulanan yakın dönemde AKS geçirmiş hastalar <sup>a</sup>                                                        |                             |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Tedavi dozu              | Rivaroksaban 2,5 mg,<br>günde iki kere<br>N=3.114<br>n (%)<br>Tehlike oranı (TO)<br>(%95 GA)<br>p değeri <sup>b</sup> | Plasebo<br>N=3.096<br>n (%) |
| KV ölüm, MI ya da inme   | 153 (%4,9)<br>0,94<br>(0,75-1,17)<br>p=0,572                                                                          | 165 (%5,3)                  |
| KV ölüm                  | 24 (%0,8)<br>0,54<br>(0,33-0,89)<br>p=0,013**                                                                         | 45 (%1,5)                   |
| Tüm nedenlere bağlı ölüm | 31 (%1)<br>0,64<br>(0,41-1,01)<br>p=0,053                                                                             | 49 (%1,6)                   |
| MI                       | 115 (%3,7)<br>1,03<br>(0,79-1,33)<br>p=0,829                                                                          | 113 (%3,6)                  |
| İnme                     | 27 (%0,9)<br>1,3<br>(0,74-2,31)<br>p=0,36                                                                             | 21 (%0,7)                   |
| Stent trombozu           | 47 (%1,5)<br>0,66<br>(0,46-0,95)<br>p=0,026**                                                                         | 71 (%2,3)                   |

<sup>a</sup> modifiye tedavi amacına yönelik popülasyon analizi seti (stent trombozu için tedavi amacına yönelik toplam analiz seti)

<sup>b</sup> plaseboya karşı; Log-rank p-değeri

\*\* nominal olarak anlamlı



GA; güven aralığı, TO; tehlike oranı, KV;kardiyovasküler, MI; miyokard enfarktüsü, PKG; perkütan koroner girişim

**Tablo 5: Faz III ATLAS AKS 2 TIMI 51'den elde edilen güvenlilik sonuçları**

| <b>Çalışma popülasyonu</b>                                    | <b>Yakın dönemde AKS geçiren hastalar<sup>a</sup></b>                                                                             |                                      |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Tedavi dozu</b>                                            | <b>Rivaroksaban 2,5 mg,<br/>günde iki kere<br/>N=5.115<br/>n (%)<br/>Tehlike oranı (TO)<br/>(%95 GA)<br/>p değeri<sup>b</sup></b> | <b>Plasebo<br/>N=3.096<br/>n (%)</b> |
| KABG ile ilişkili olmayan TIMI majör kanama olayı             | 65 (%1,3)<br>3,46<br>(2,08-5,77)<br>p≤0,001*                                                                                      | 19 (%0,4)                            |
| Ölümcül kanama olayı                                          | 6 (%0,1)<br>0,67<br>(0,24-1,89)<br>p=0,45                                                                                         | 9 (%0,2)                             |
| Semptomatik intrakraniyal kanama                              | 14 (%0,3)<br>2,83<br>(1,02-7,86)<br>p=0,037                                                                                       | 5 (%0,1)                             |
| İntravenöz inotropik ajanlarla tedavi gerektiren hipotansiyon | 3 (%0,1)                                                                                                                          | 3 (%0,1)                             |
| Devam eden kanama için cerrahi müdahale                       | 7 (%0,1)                                                                                                                          | 9 (%0,2)                             |
| 48 saatlik periyotta 4 veya daha fazla ünite kan transfüzyonu | 19 (%0,4)                                                                                                                         | 6 (%0,1)                             |

<sup>a</sup> tedavi edilen güvenlilik popülasyonu

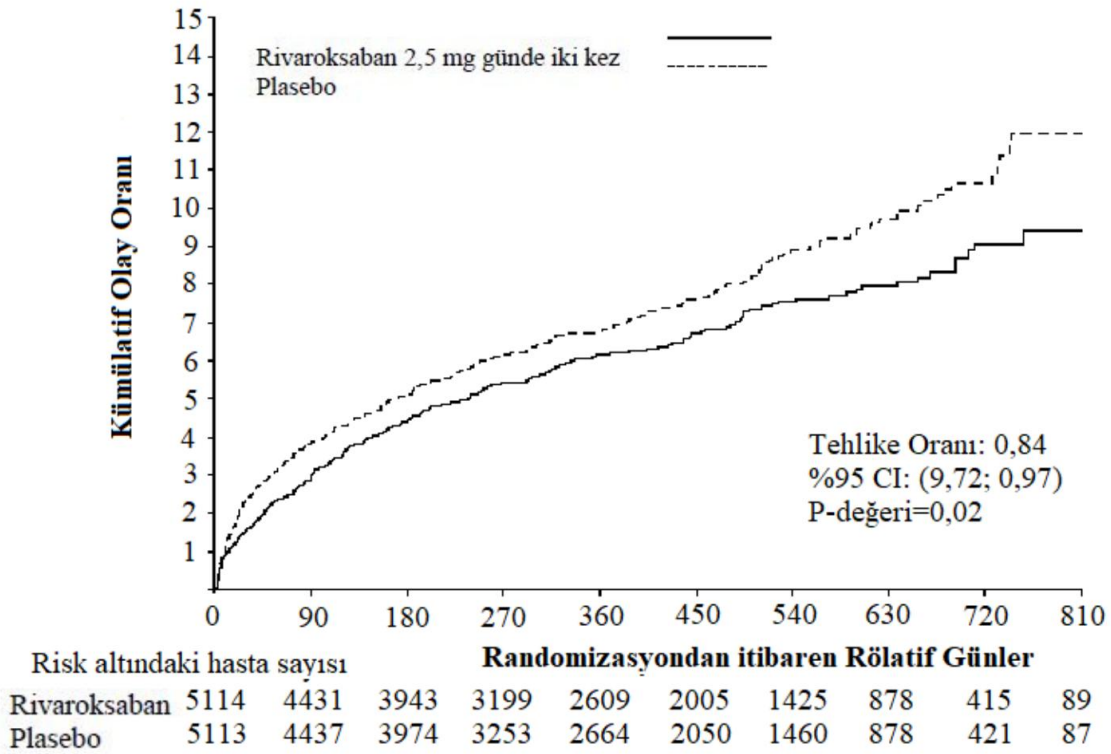
<sup>b</sup> plaseboya karşı, Log-rank p-değeri

\* istatistiksel olarak anlamlı

GA; güven aralığı, TO; tehlike oranı, CABG; koroner arter bypass grefti, AKS; akut koroner sendrom



Şekil 1: Primer etkililik sonlanım noktasının (KV ölüm, MI veya inme) ilk ortaya çıkışına kadar geçen süre



### KAH veya PAH

Faz III COMPASS çalışması (27.395 hasta, %78 erkek, %22 kadın), yüksek iskemik olay riski taşıyan KAH'lı veya semptomatik PAH'lı hastalarda KV ölüm, MI, inme bileşiminin önlenmesinde rivaroksabanın etkililiğini ve güvenliliğini göstermiştir. Hastalar ortalama 23 ay ve en fazla 3,9 yıl izlenmiştir.

Bir proton pompası inhibitörü ile sürekli tedaviye ihtiyaç duymayan gönüllüler pantoprazol veya plaseboya randomize edilmiştir.

Tüm hastalar daha sonra 1:1:1 olarak günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg/günde bir kez ASA 100 mg'a, günde iki kez rivaroksaban 5 mg'a veya tek başına günde bir kere ASA 100 mg'a ve bunlara karşılık gelen plasebolara randomize edilmiştir.

KAH hastalarında çok damarlı KAH ve/veya önceden MI öyküsü vardır. 65 yaş üstü hastalar için, en az iki vasküler yatak içeren ateroskleroz veya en az iki ilave kardiyovasküler risk faktörü gerekmiştir.

PAH hastaları, arteriyel vasküler hastalık, ayak bileği/kol kan basınç oranı <0,9 olan intermittan klaudikasyon ve/veya anlamlı periferik arter stenozu, karotid revaskülarizasyon öyküsü veya



%50 ve üzerinde asemptomatik karotid arter stenozu nedeniyle önceden bypass ameliyatı, perkütan transluminal anjiyoplasti veya bacak ya da ayak amputasyonu gibi müdahaleler geçirmiştir.

Dışlama kriterleri arasında, ikili antitrombosit tedavi, diğer ASA olmayan antitrombosit tedavi veya oral antikoagülan tedavi gerekliliğinin yanı sıra, yüksek kanama riski taşıyan, ejeksiyon fraksiyonu %30'un altında New York Kalp Derneği sınıf II veya IV olan kalp yetmezliği bulunan 1 ay içinde herhangi bir iskemik, laküner olmayan inme geçiren veya herhangi bir kanama ya da laküner inme öyküsü olan hastalar bulunmaktadır.

Günde bir kez ASA 100 mg ile kombine olarak günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg kullanımı ASA 100 mg kullanımına kıyasla KV ölüm, MI, inme primer birleşik sonlanımın azaltılmasında daha üstün olmuştur (bkz. Tablo 6 ve Şekil 2).

ASA 100 mg alan hastalara kıyasla günde bir kez ASA 100 mg ile kombine olarak günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg alan hastalarda primer güvenlik sonlanımında (modifiye ISTH majör kanama olayları) anlamlı bir artış olmuştur (bkz. Tablo 7).

Primer etkililik sonlanımı için, günde bir kez ASA 100 mg'a kıyasla günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg artı günde bir kez ASA 100 mg'ın gözlemlenen faydası, 75 yaş ve üzeri hastalarda (insidans: %7'ye karşı %6,3)  $TO=0,89$  (%95 GA 1,1-0,7) ve 75 yaş altı hastalarda (%5'e karşı %3,6)  $TO=0,7$ 'dir (%95 GA 0,8-0,6). Modifiye ISTH majör kanama için, gözlemlenen risk artışı 75 yaş ve üzeri hastalarda (%2,5'e karşı %5,2)  $TO=2,12$  (%95 GA 3-1,5) ve 75 yaş altı hastalarda (%1,7'ye karşı %2,6)  $TO=1,53$ 'tür (%95 GA 1,9-1,2).

Proton pompası inhibitörüne klinik gereksinimi olmayan hastalarda antitrombotik çalışma ilacına ek olarak günde bir kez 40 mg pantoprazol kullanımı, üst gastrointestinal olayların (yani üst gastrointestinal kanama, ülserasyon, obstrüksiyon veya perforasyon bileşiminin) önlenmesinde fayda göstermemiştir; üst gastrointestinal olayların görülme oranı günde bir kez 40 mg pantoprazol grubunda 0,39/100 hasta-yıl ve günde bir kez plasebo grubunda 0,44/100 hasta-yıl'dır.



**Tablo 6: Faz III COMPASS çalışmasından elde edilen etkililik sonuçları**

| Çalışma popülasyonu      | KAH/PAH'lı hastalar <sup>a</sup>                                                       |       |                                  |       |                   |                       |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------|-------|-------------------|-----------------------|
| Tedavi dozu              | ASA 100 mg günde bir kere ile kombine olarak rivaroksaban 2,5 mg günde iki kere N=9152 |       | ASA 100 mg günde bir kere N=9126 |       |                   |                       |
|                          | Olaylar görülen hastalar                                                               | % KM  | Olaylar görülen hastalar         | % KM  | TO (%95 GA)       | p-değeri <sup>b</sup> |
| İnme, MI veya KV ölüm    | 379 (%4,1)                                                                             | %5,2  | 496 (%5,4)                       | %7,17 | 0,76 (0,66-0,86)  | p=0,00004*            |
| - İnme                   | 83 (%0,9)                                                                              | %1,17 | 142 (%1,6)                       | %2,23 | 0,58 (0,44; 0,76) | p=0,00006             |
| - MI                     | 178 (%1,9)                                                                             | %2,46 | 205 (%2,2)                       | %2,94 | 0,86 (0,70; 1,05) | p=0,14458             |
| - KV ölüm                | 160 (%1,7)                                                                             | %2,19 | 203 (%2,2)                       | %2,88 | 0,78 (0,64; 0,96) | p=0,02053             |
| Tüm nedenlere bağlı ölüm | 313 (%3,4)                                                                             | %4,5  | 378 (%4,1)                       | %5,57 | 0,82 (0,71; 0,96) |                       |
| Akut uzuv iskemisi       | 22 (%0,2)                                                                              | %0,27 | 40 (%0,4)                        | %0,6  | 0,55 (0,32; 0,92) |                       |

<sup>a</sup> Tedavi amacına yönelik analiz seti, primer analizler<sup>b</sup> ASA 100 mg'a karşı; Log-rank p-değeri

\* Primer etkililik sonlanımındaki azalma istatistiksel olarak üstün olmuştur.

TO; tehlike oranı, GA: güven aralığı, % KM; 900 günde hesaplanan kümülatif insidans riske yönelik Kaplan-Meier tahminleri, KV; kardiyovasküler, MI; miyokard infarktüsü

**Tablo 7: Faz III COMPASS çalışmasından elde edilen güvenlilik sonuçları**

| Çalışma popülasyonu          | KAH/PAH'lı hastalar <sup>a</sup>                                                                          |                                                     |                                              |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Tedavi dozu                  | ASA 100 mg günde bir kere ile kombine olarak rivaroksaban 2,5 mg günde iki kere N=9152 n (Küm. risk %'si) | ASA 100 mg günde bir kere N=9126 n (Küm. risk %'si) | Tehlike Oranı (%95 GA) p-değeri <sup>b</sup> |
| Modifiye ISTH majör kanaması | 288 (%3,9)                                                                                                | 170 (%2,5)                                          | 1,7 (1,4-2,05) p<0,00001                     |



|                                                                                                              |            |            |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------------------------------|
| - Ölümcül kanama olayı                                                                                       | 15 (%0,2)  | 10 (%0,2)  | 1,49<br>(0,67-3,33)<br>p=0,32164 |
| - Kritik organda semptomatik kanama (ölümcül olmayan)                                                        | 63 (%0,9)  | 49 (%0,7)  | 1,28<br>(0,88-1,86)<br>p=0,19679 |
| - Cerrahi bölgede yeniden ameliyat gerektiren kanama (ölümcül olmayan, kritik organda olmayan)               | 10 (%0,1)  | 8 (%0,1)   | 1,24<br>(0,49-3,14)<br>p=0,65119 |
| - Hastaneye yatışa yol açan kanama (ölümcül olmayan, kritik organda olmayan, yeniden ameliyat gerektirmeyen) | 208 (%2,9) | 109 (%1,6) | 1,91<br>(1,51-2,41)<br>p<0,00001 |
| - Gece kalarak                                                                                               | 172 (%2,3) | 90 (%1,3)  | 1,91<br>(1,48-2,46)<br>p<0,00001 |
| - Gece kalmadan                                                                                              | 36 (%0,5)  | 21 (%0,3)  | 1,7<br>(0,99-2,92)<br>p=0,04983  |
| Majör gastrointestinal kanama                                                                                | 140 (%2)   | 65 (%1,1)  | 2,15<br>(1,6-2,89)<br>p<0,00001  |
| Majör intrakraniyal kanama                                                                                   | 28 (%0,4)  | 24 (%0,3)  | 1,16<br>(0,67-2)<br>p=0,59858    |

<sup>a</sup>Tedavi amacına yönelik analiz setleri, primer analizler

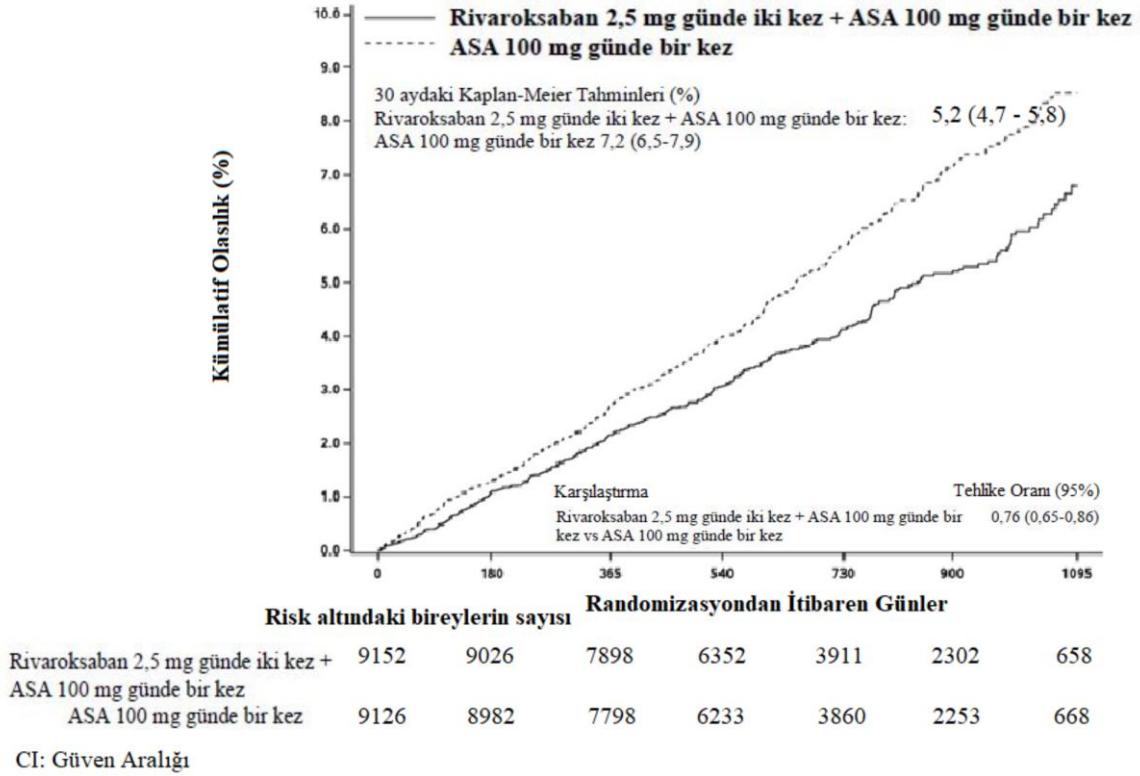
<sup>b</sup>ASA 100 mg'a karşı; Log-rank p-değeri

GA; güven aralığı, Küm. risk; 30 aydaki kümülatif insidans riski (Kaplan-Meier tahminleri), ISTH; Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliği





Şekil 2: COMPASS'ta primer etkililik sonlanımının (inme, miyokard infarktüsü, kardiyovasküler ölüm) ilk ortaya çıkmasına kadar geçen süre



### Semptomatik PAH nedeniyle alt ekstremitelerde yakın zamanda revaskülarizasyon prosedürü geçiren hastalar

Pivotal faz III çift kör VOYAGER PAD çalışmasında, semptomatik PAH nedeniyle alt ekstremitelerde yakın zamanda revaskülarizasyon prosedürü (hibrid prosedürler dahil cerrahi veya endovasküler) geçiren 6.564 hasta, rastgele olarak iki antitrombotik tedavi grubundan birine, yani günde bir kez ASA 100 mg ile kombine olarak günde iki kere rivaroksaban 2,5 mg veya günde bir kez ASA 100 mg'a, 1:1 şeklinde atanmıştır. Hastaların ek olarak 6 aya kadar günde bir kez klopidoğrel standart dozunu almalarına izin verilmiştir. Çalışmanın amacı, semptomatik PAH nedeniyle yakın zamanda başarılı bir alt ekstremitelerde revaskülarizasyon prosedürü geçirmiş hastalarda, miyokard enfarktüsü, iskemik inme, KV ölümü, akut ekstremitelerde iskemisi veya vasküler etiyolojili majör amputasyonun önlenmesi için rivaroksaban artı ASA'nın etkililiği ve güvenliliğini göstermektir.

Aşağıda belirtilenlerin tümüyle kanıtlanmış orta ila ciddi semptomatik alt ekstremitelerde aterosklerotik PAH'ı olan 50 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir: klinik olarak (yani işlevsel kısıtlanmalar), anatomik olarak (yani dış ilyak artere distal PAH'nın görüntüleme kanıtı) ve



hemodinamik olarak (önceden ektremite revaskülarizasyon öyküsü olmayan hastalar için ayak bileği/kol indeksi [ABI]  $\leq 0,8$  veya ayak baş parmak/kol indeksi [TIB]  $\leq 0,6$  veya önceden ektremite revaskülarizasyon öyküsü olan hastalar için ABI  $\leq 0,85$  veya TIB  $\leq 0,65$ ). 6 aydan fazla süreyle ikili antiplatelet tedavisine veya ASA ve klopidoğrelden başka ek bir antiplatelet tedavisine ya da oral antikoagülan tedavisine ihtiyacı olan hastaların yanı sıra intrakraniyal hemoraji, inme veya TIA öyküsü olan hastalar ya da eGFR  $< 15$  mL/dk olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Ortalama takip süresi 24 aydır ve azami takip süresi 4,1 yıldır. Kaydolan hastaların ortalama yaşı 67 ve hasta popülasyonunun %17'si 75 yaş üzeridir. İndeks revaskülarizasyon prosedüründen çalışma tedavisinin başlangıcına kadar ortalama süre, genel popülasyonda 5 gündür (hibrit prosedürler dahil, cerrahi revaskülarizasyondan sonra 6 gün ve endovasküler revaskülarizasyondan sonra 4 gün). Genel olarak hastaların %53'ü, ortalama olarak 31 gün süreyle kısa süreli arka plan klopidoğrel tedavisi almıştır. Çalışma protokolüne göre, çalışma tedavisi, başarılı bir kalifiye edici revaskülarizasyon prosedüründen sonra 10 günü geçmemek üzere mümkün olan en kısa sürede ve hemostaz başarılır başarılmaz başlatılabilmektedir.

Günde bir kez ASA 100 mg ile kombine olarak günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg, miyokard enfarktüsü, iskemik inme, KV ölümü, akut ektremite iskemisi ve vasküler etiyolojili majör amputasyon şeklindeki primer birleşik sonucunun azaltılmasında tek başına ASA'ya kıyasla üstünlük göstermiştir (bkz. Tablo 8). TIMI majör kanama olaylarının primer güvenlik sonucu, rivaroksaban ve ASA ile tedavi edilen hastalarda artmıştır, ölümcül veya intrakraniyal kanamada ise artış olmamıştır (bkz. Tablo 9). Sekonder etkililik sonuçları, önceden belirlenmiş, hiyerarşik bir sırada test edilmiştir (bkz. Tablo 8).

**Tablo 8: Faz III VOYAGER PAD'nin etkililik sonuçları**

| Çalışma popülasyonu                        | Semptomatik PAH nedeniyle alt ekstremitelerde yakın zamanda revaskülarizasyon prosedürü geçirdikten sonra hastalar <sup>a</sup> |                                                   |                                                |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Tedavi dozu                                | ASA 100 mg od ile kombine olarak rivaroksaban 2,5 mg bid N=3286 n (Küm. risk %) <sup>c</sup>                                    | ASA 100 mg od N=3278 n (Küm. risk %) <sup>c</sup> | Tehlike Oranı (%95 GA) <sup>d</sup>            |
| <b>Primer etkililik sonucu<sup>b</sup></b> | <b>508 (%15,5)</b>                                                                                                              | <b>584 (%17,8)</b>                                | <b>0,85 (0,76; 0,96) p=0,0043<sup>e*</sup></b> |
| - MI                                       | 131 (%4)                                                                                                                        | 148 (%4,5)                                        | 0,88 (0,7; 1,12)                               |
| - İskemik inme                             | 71 (%2,2)                                                                                                                       | 82 (%2,5)                                         | 0,87 (0,63; 1,19)                              |



|                                                                                                                |             |             |                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------------------------------|
| - KV ölümü                                                                                                     | 199 (%6,1)  | 174 (%5,3)  | 1,14 (0,93; 1,4)                           |
| - Akut ekstremite iskemisi <sup>f</sup>                                                                        | 155 (%4,7)  | 227 (%6,9)  | 0,67 (0,55; 0,82)                          |
| - Vasküler etiyojili majör amputasyon                                                                          | 103 (%3,1)  | 115 (%3,5)  | 0,89 (0,68; 1,16)                          |
| <b>Sekonder etkililik sonucu</b>                                                                               |             |             |                                            |
| Nükseden ekstremite iskemisi için planlanmamış indeks ekstremite revaskülarizasyonu                            | 584 (%17,8) | 655 (%20)   | 0,88 (0,79; 0,99)<br>p=0,014 <sup>e*</sup> |
| Trombotik özellikte koroner veya periferik bir nedene bağlı olarak (alt ekstremitelerden biri) hastaneye yatış | 262 (%8)    | 356 (%10,9) | 0,72 (0,62-0,85)<br>p<0,0001 <sup>e*</sup> |
| Her nedene bağlı mortalite                                                                                     | 321 (%9,8)  | 297 (%9,1)  | 1,08 (0,92; 1,27)                          |
| VTE olayları                                                                                                   | 25 (%0,8)   | 41 (%1,3)   | 0,61 (0,37; 1)                             |

a) tedavi amaçlı analiz seti, primer analizler; ICAC tarafından karara bağlanmış

b) MI, iskemik inme, KV ölüm (KV ölüm ve bilinmeyen ölüm nedeni), ALI ve vasküler etiyojili majör amputasyon birleşimi

c) yalnızca, bir gönüllüden alınan veri kapsamı dahilinde analiz edilen sonuç olayının ilk meydana gelişi göz önüne alınmıştır

d) TO (%95 GA), tek kovaryant olarak, prosedür türüne ve tedaviyle klopidoğrel kullanımına göre katmanlandırılmış Cox orantısal tehlike modeline dayanır.

e) Tek taraflı p-değeri, faktör olarak, prosedür türüne ve tedaviyle klopidoğrel kullanımına göre katmanlandırılmış log-sıra testine dayanır.

f) ALI, ekstremite perfüzyonunda yeni nabız uyumsuzluğuyla veya terapötik müdahale (yani tromboliz veya trombektomi veya acil revaskülarizasyon) gerektirerek hastaneye yatışa götüren ani önemli kötüleşme olarak tanımlanır

\* Etkililik sonucundaki azalma istatistiksel olarak daha fazladır.

ALI; akut ekstremite iskemisi, bid; günde iki kez, od; günde bir kez, GA; güven aralığı, MI; miyokard enfarktüsü, KV; kardiyovasküler, ICAC; Bağımsız Klinik Karar Komitesi



**Tablo 9: Faz III VOYAGER PAD'nin güvenlik sonuçları**

| <b>Çalışma popülasyonu</b>                                          | <b>Semptomatik PAH nedeniyle alt ekstremitelerde yakın zamanda revaskülarizasyon prosedürü geçirdikten sonra hastalar<sup>a</sup></b> |                                                         |                                                                |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Tedavi dozu</b>                                                  | <b>ASA 100 mg od ile kombine olarak rivaroksaban 2,5 mg bid N=3256 n (Küm. risk %)<sup>c</sup></b>                                    | <b>ASA 100 mg od N=3248 n (Küm. risk %)<sup>c</sup></b> | <b>Tehlike Oranı (%95 GA)<sup>c</sup> p-değeri<sup>d</sup></b> |
| TIMI majör kanama (CABG / CABG dışı)                                | 62 (%1,9)                                                                                                                             | 44 (%1,4)                                               | 1,43 (0,97; 2,1)<br>p=0,0695                                   |
| - Ölümcül kanama                                                    | 6 (%0,2)                                                                                                                              | 6 (%0,2)                                                | 1,02 (0,33; 3,15)                                              |
| - İntrakraniyal kanama                                              | 13 (%0,4)                                                                                                                             | 17 (%0,5)                                               | 0,78 (0,38; 1,61)                                              |
| - Hb'de $\geq 5$ g/dL / Hct $\geq 15$ düşüşle ilişkili aşırı kanama | 46 (%1,4)                                                                                                                             | 24 (0,7)                                                | 1,94 (1,18; 3,17)                                              |
| ISTH majör kanama                                                   | 140 (%4,3)                                                                                                                            | 100 (%3,1)                                              | 1,42 (1,1; 1,84)<br>p=0,0068                                   |
| - Ölümcül kanama                                                    | 6 (%0,2)                                                                                                                              | 8 (%0,2)                                                | 0,76 (0,26; 2,19)                                              |
| - Ölümcül olmayan kritik organ kanaması                             | 29 (%0,9)                                                                                                                             | 26 (%0,8)                                               | 1,14 (0,67; 1,93)                                              |
| ISTH klinik olarak ilgili majör olmayan kanama                      | 246 (%7,6)                                                                                                                            | 139 (%4,3)                                              | 1,81 (1,47; 2,23)                                              |

a) Güvenlik analiz seti (en az bir doz çalışma ilacı almış tüm randomize gönüllüler), ICAC:

Bağımsız Klinik Karar Komitesi

b) n = olaylar yaşayan gönüllülerin sayısı, N = risk altındaki gönüllülerin sayısı, % =  $100 * n/N$ ,  
n/100 hasta yılı= olay yaşayan gönüllü sayısı / kümülatif risk altındaki süre oranı

c) TO (%95 GA), tek kovaryant olarak, prosedür türüne ve tedaviyle klopidoğrel kullanımına göre katmanlandırılmış Cox orantısal tehlike modeline dayanır.

d) Çift titresi taraflı p-değeri, faktör olarak, prosedür türüne ve tedaviyle klopidoğrel kullanımına göre katmanlandırılmış log-sıra testine dayanır.

#### Kalp yetmezliğini içeren KAH

COMMANDER HF çalışması, dekompanse kalp yetmezliğinin (KY) hastanede tedavisinin ardından kalp yetmezliği ve önemli koroner arter hastalığı (KAH) olan, şu iki tedavi grubundan birine rastgele atanan 5.022 hastayı içermiştir: Sırasıyla, günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg



(N=2.507) veya karşılık gelen plasebo (N=2.515). Genel ortalama çalışma tedavi süresi 504 gündür.

Hastalarda en az 3 aydır semptomatik KY ve kayıttan sonraki bir yıl içinde  $\leq$  %40 sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) olmalıdır. Başlangıçta, medyan ejeksiyon fraksiyonu %34 olmuştur (IQR: %28-38) ve gönüllülerin %53'ü NYHA Sınıf III veya IV'tür.

Birincil etkililik analizi (tüm nedenlere bağlı mortalite, MI veya inme bileşimi), TO = 0,94 (%95 GA 0,84 - 1,05), p=0,27 olmak üzere, günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymamıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalite için, rivaroksaban ve plasebo arasında olay sayısı açısından fark yoktur (100 hasta-yıl başına olay oranı; 11,41'e karşı 11,63, TO: 0,98; %95 GA: 0,87 ila 1,1; p=0,743). Mİ için 100 hasta-yıl başına olay oranları 2,08'e karşı 2,52 (TO 0,83; %95 GA: 0,63 ila 1,08; p = 0,165) ve inme için 100 hasta-yıl başına olay oranları 1,08'e karşı 1,62'dir (TO: 0,66; %95 GA: 0,47 ila 0,95; p=0,023).

Temel güvenlik sonuçları (ölümcül kanama veya kalıcı sakatlanma potansiyeli olan kritik bir alana kanama olaylarının bileşimi), sırasıyla, günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg tedavi grubunda 18 (%0,7) hastada ve plasebo grubunda 23 (%0,9) hastada meydana gelmiştir (TO = 0,8; %95 GA 0,43–1,49; p=0,484).

Rivaroksaban grubunda ISTH majör kanamasında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur (100 hasta-yıl başına olay oranı: 2,04'e karşı 1,21; TO 1,68; %95 GA: 1,18 ila 2,39; p=0,003).

Hafif ve orta derecede kalp yetmezliği olan hastalarda, COMPASS çalışma alt grubunun tedavi etkileri tüm çalışma popülasyonunun tedavi etkilerine benzer olmuştur (bkz. "KAH veya PAH" bölümü).

#### 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 antikor 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. 59 hasta rivaroksaban 20 mg (kreatinin klirensi < 50 mL/dk olan hastalar için 15 mg), 61 hasta ise varfarin (INR 2-3) almak üzere randomize edilmiştir.



Rivaroksaban tedavisine randomize edilen hastaların %12'sinde tromboembolik olaylar görülmüştür (4 iskemik inme ve 3 miyokard infarktüsü). 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:

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 tablet dozu için açlık/tokluk durumundan bağımsız olarak yüksektir (%80-100). Yiyeceklerle birlikte alınması, 10 mg dozda rivaroksabanın EAA ya da  $C_{maks}$  değerlerini etkilemez. Rivaroksaban 2,5 mg ve 10 mg tabletler yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Rivaroksaban farmakokinetiğindeki değişkenlik, bireyler arası %30-40 (%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. Bundan dolayı, rivaroksabanın midenin distaline uygulanmasından kaçınılmalıdır, bu durum emilimin ve ilgili rivaroksaban 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  $V_{ss}$  yaklaşık 50 L olmak üzere, 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 klirensli 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.

### Hastalardaki farmakokinetik veriler:

Akut koroner sendromlu hastalarda ve aterotrombotik olayların önlenmesi için günde iki kez 2,5 mg rivaroksaban alan hastalarda, doz sonrası 2. - 4. saatte ve yaklaşık 12. saatte geometrik ortalama konsantrasyon, sırasıyla 47 (13-123) ve 9,2 (4,4-18) mikrogram/L olarak saptanmıştır (%90 tahmin aralığı). Bu konsantrasyonlar, yaklaşık olarak doz aralığı arasındaki maksimum ve minimum konsantrasyonları temsil eder.

### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

Rivaroksaban plazma konsantrasyonu ile birkaç farmakodinamik (FD) sonlanım noktası (faktör-Xa inhibisyonu, PTZ, aPTT, Heptest) arasındaki farmakokinetik/farmakodinamik



(FK/FD) ilişki, geniş bir doz aralığının (günde iki kez 5-30 mg) uygulanmasından sonra değerlendirilmiştir. Rivaroksaban konsantrasyonu ve FXa aktivitesi arasındaki ilişkiyi en iyi açıklayan yöntem Emaks modeli olmuştur. PTZ için genellikle doğrusal kesiştirme modeli verileri daha iyi açıklamaktadır. Kullanılan farklı PTZ reaktiflerine bağlı olarak, eğim önemli oranda değişiklik sergilemiştir. Neoplastin PTZ kullanıldığında başlangıç PTZ değeri yaklaşık 13 saniye, eğim 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.

#### 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**

##### 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) sırasıyla 1,4, 1,5 ve 1,6 kat artmıştır. Farmakodinamik etkilerde bu duruma karşılık gelen artış 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 benzer şekilde sırasıyla 1,3, 2,2 ve 2,4 kat uzamıştır.

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

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

Kreatinin klirensi <15 mL/dk olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Rivaroksaban, kreatinin klirensi 15-29 mL/dk olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).





#### Karaciğer yetmezliği:

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

Şiddetli karaciğer yetmezliği izlenen hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

FXa inhibisyonu, orta derecede karaciğer yetmezliği izlenen hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla 2,6 kat artmıştır; PTZ 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 sirozlu olan hastalar dahil olmak üzere koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı izlenen hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

#### Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik, çocuklarda ve 18 yaşına kadar adölesanlarda belirlenmemiştir.

#### Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, temel olarak düşük (belirgin) total ve renal klirens bağli olarak ortalama yaklaşık 1,5 kat yüksek EAA değerleri ile genç hastalardan daha yüksek plazma konsantrasyonları sergilemiştir. Doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### Cinsiyet:

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



#### Vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığındaki uç noktaların (<50 kg vs >120 kg) rivaroksaban plazma konsantrasyonları üzerinde sadece küçük bir etkisi vardır (%25'ten daha az). Doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### Etnik farklılıklar:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Rivaroksabanın konvansiyonel güvenlik farmakolojisi, tekli ve tekrarlı doz toksisitesi, fototoksosite, genotoksosite, karsinojenisite ve üreme toksisitesi çalışmaları ile değerlendirilen klinik dışı güvenlik verisi insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamaktadır.

Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında gözlemlenen etkiler, esasen rivaroksabanın aşırı farmakodinamik aktivitesinden kaynaklanmıştır. Sıçanlarda, artan IgG ve IgA plazma seviyeleri, klinik olarak önemli maruziyet seviyelerinde görülmüştür.

Sıçanlarda, erkek veya dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Hayvan çalışmaları, rivaroksabanın farmakolojik etki mekanizmasıyla ilgili üreme toksisitesi (ör. hemorajik komplikasyonlar) göstermiştir. Klinik olarak anlamlı plazma konsantrasyonlarında, embriyo-fetal toksite (implantasyon sonrası kayıp, gerilemiş/ilerlemiş osifikasyon, karaciğerde çoklu açık renkli noktalar) ve yaygın şekil bozuklukları insidansının artmasının yanı sıra plasentada değişiklikler gözlemlenmiştir. Sıçanlarla prenatal ve postnatal çalışmalarda, dişiler için toksik olan dozlarda yavru canlılığında azalma gözlemlenmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

Hipromelloz

Mikrokristalin selüloz 101

Sodyum lauril sülfat

Laktoz monohidrat (sığırcı kaynaklı)

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

#### Kaplama ajanı:

Hipromelloz 2910 (E464)



Titanyum dioksit (E171)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Demir oksit sarısı (E172)

#### **6.1. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

#### **6.2. Raf ömrü**

24 ay

#### **6.3. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.4. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/Alüminyum blister ambalajda, 56 tabletlik kutularda kullanıma sunulmaktadır.

#### **6.5. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

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

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak  
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134  
Sarıyer/İSTANBUL

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2025/204

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

