KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
VENOMİA 20 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Rivaroksaban 20 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz (sığır kaynaklı laktoz) 26 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Kapsül
Beyaz renkte toz içeren, kapak ve gövde kısmı opak kırmızı renkte ''3'' numara HPMC kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Yetişkinler

VENOMİA, non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan;
- konjestif kalp yetmezliği,
- hipertansiyon,
- yaş ≥75,
- diabetes mellitus,
- önceden geçirilmiş inme ya da geçici iskemik atak

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

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

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

Pediyatrik popülasyon
En az 5 günlük parenteral antikoagülasyon tedavisinden sonra 18 yaşından küçük ve vücut ağırlığı 30 kg'dan daha fazla olan çocuklar ve adolesanlarda venöz tromboembolizm (VTE) tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde inme ve sistemik embolizmin önlenmesi
Önerilen doz günde 1 kez 20 mg'dır. Bu doz aynı zamanda önerilen maksimum dozdur. Tedaviye, inme ve sistemik embolizmden korumanın kanama riskinden ağır bastığı sürece uzun süre devam edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

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

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

Tedavinin süresi ve doz seçimi, kanama riskine karşı tedavinin getireceği faydanın dikkatle değerlendirilmesinden sonra kişiye özel olarak belirlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Uygulama şekli:
VENOMİA oral yoldan kullanım içindir.
Kapsüller yemeklerle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

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

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

Çocuklarda ve adolesanlarda VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi
18 yaşından küçük çocuk ve adolesanlarda VENOMİA tedavisi, en az 5 günlük parenteral antikoagülasyon tedavisinden sonra başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Çocuklar ve adolesanlar için doz, vücut ağırlığına göre hesaplanır.
- 30 kg ila 50 kg arası vücut ağırlığı:
  Günde bir kez 15 mg rivaroksaban dozu önerilir. Bu maksimum günlük dozdur.
- 50 kg veya daha fazla vücut ağırlığı:
  Günde bir kez 20 mg rivaroksaban dozu önerilir. Bu maksimum günlük dozdur.

Çocuğun ağırlığı izlenmeli ve doz düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Bu, terapötik bir dozun korunmasını sağlamak içindir. Doz ayarlamaları sadece vücut ağırlığındaki değişikliklere göre yapılmalıdır.

Çocuklarda ve adolesanlarda klinik olarak gerekli görüldüğünde tedavi uzatılabilir. Çocuklarda doz azaltılmasını destekleyen herhangi bir veri yoktur. Tedavinin devamlılığı ile ilgili yarar-risk oranı, potansiyel kanama riskine karşı tekrarlayan tromboz riski dikkate alınarak bireysel bazda değerlendirilmelidir.

Bir doz unutulursa, unutulan doz fark edildikten sonra mümkün olan en kısa sürede ve aynı gün içinde alınmalıdır. Bu mümkün değilse, hasta dozu atlamalı ve reçete edildiği şekilde bir sonraki doza devam etmelidir. Hasta unutulan bir dozu telafi etmek için iki doz almamalıdır.

Tedavinin vitamin K antagonistlerinden (VKA) VENOMİA'ya değiştirilmesi
İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi için tedavi gören hastalarda, VKA tedavisi durdurulmalı ve INR (Uluslararası normalizasyon oranı) ≤ 3 olduğunda VENOMİA tedavisine başlanmalıdır.

Yetişkinlerde DVT, PE tedavisi ile rekürrensin önlenmesi ve pediatrik hastalarda VTE tedavisi ve rekürrensin önlenmesi:
VKA tedavisi durdurulmalı ve INR ≤ 2,5 olduğunda VENOMİA tedavisi başlatılmalıdır.
Hastalar VKA tedavisinden VENOMİA'ya değiştirilirken, VENOMİA alınmasının ardından INR değerleri yanıltıcı biçimde yükselecektir. INR, VENOMİA'nın antikoagülan aktivitesini ölçmek için geçerli bir ölçüm değildir ve bu nedenle kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavinin VENOMİA'dan vitamin K antagonistlerine (VKA) değiştirilmesi
VENOMİA tedavisinden VKA tedavisine geçiş sırasında yetersiz antikoagülasyon olasılığı mevcuttur. Alternatif herhangi bir antikoagülana geçişte sürekli ve yeterli antikoagülasyon sağlanmalıdır. VENOMİA'nın INR yükselmesine katkıda bulunabileceğine de dikkat edilmelidir.

VENOMİA'dan VKA tedavisine geçilen hastalarda, INR ≥ 2 olana dek VKA eşzamanlı uygulanmalıdır. Değişim periyodunun ilk iki günü için VKA'nın standart başlangıç dozu kullanılmalı ve onu INR testi rehberliğinde VKA dozu takip etmelidir. Hastalar hem VENOMİA ve hem de VKA kullanırken INR VENOMİA'nın bir sonraki dozundan önce test

edilmeli ancak önceki dozdan sonra 24 saatten önce test edilmemelidir. VENOMİA'nın kesilmesinin ardından son dozdan 24 saat sonra INR testi güvenilir biçimde yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Pediyatrik hastalar:
VENOMİA'dan VKA'ya geçiş yapan çocukların ilk VKA dozundan 48 saat sonra VENOMİA'ya devam etmesi gerekir. VENOMİA ve VKA'nın birlikte uygulanmasına INR ≥2 olana kadar devam edilmesi önerilir. VENOMİA kesildikten sonra INR testi, son dozdan 24 saat sonra yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5).

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

Tedavinin VENOMİA'dan parenteral antikoagülanlara değiştirilmesi
VENOMİA kesilmelidir ve ilk parenteral antikoagülan dozu bir sonraki VENOMİA dozunun alınacağı zamanda uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

<u>Böbrek yetmezliği:</u>

Yetişkinler:

Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi: 15-29 ml/dak) olan hastalardan elde edilen kısıtlı klinik veriler, rivaroksaban plazma konsantrasyonlarının anlamlı derecede arttığına işaret etmektedir. Bu nedenle, VENOMİA bu hasta popülasyonunda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi <15 ml/dak olan hastalarda VENOMİA kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

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

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

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

Hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi: 50 - 80 ml/dak) olan hastalara VENOMİA uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

- Hafif böbrek yetmezliği olan çocuklar ve adolesanlar (glomerüler filtrasyon hızı 50-80 mL/dk/1,73 m^2): Yetişkinlerdeki verilere ve pediyatrik hastalardaki sınırlı verilere göre doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

- Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan çocuklar ve adolesanlar (glomerüler filtrasyon hızı < 50 mL/dk/1,73 m^2): Klinik veri bulunmadığından rivaroksaban önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
VENOMİA, 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 5.2).
Karaciğer yetmezliği olan çocuklarda klinik veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Vücut ağırlığı: Yetişkinler için doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).
Pediyatrik hastalar için doz vücut ağırlığına göre belirlenir.

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

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

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

Pediyatrik popülasyon:
Rivaroksabanın 0 ila <18 yaşındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği, non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, 18 yaşın altındaki çocuklarda VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi dışındaki endikasyonlarda kullanılması önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

VENOMİA aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

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

- Klinik olarak anlamlı aktif kanaması olan hastalarda,

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

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

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

- Gebelik ve emzirme döneminde (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi dönemi boyunca antikoagülasyon uygulamaya uygun klinik denetim önerilir.

Kanama riski:

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

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

Aşağıda ayrıntılı olarak belirtilen, pek çok hasta alt grubu artmış kanama riski altındadır. Bu yüzden, yüksek kanama riski altındaki hastalarda ikili antiplatelet tedavisi ile kombine olarak rivaroksaban kullanımı, 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).

Hemoglobin 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 5.2).

Pediyatrik popülasyon
MSS enfeksiyonu olan serebral ven ve sinüs trombozlu çocuklara ilişkin veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Rivaroksaban tedavisi öncesinde ve sırasında kanama riski dikkatle değerlendirilmelidir.

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

Rivaroksabanın plazma konsantrasyonlarını artıran diğer ilaçları eş zamanlı olarak alan böbrek yetmezliği olan hastalarda rivaroksaban dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Herhangi bir klinik veri bulunmadığından, rivaroksaban orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı <50 mL/dk/1,73 m^2) olan çocuklarda ve adolesanlarda önerilmemektedir.

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler:
Azol-antimikotikler (ör. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) ya da HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) ile eşzamanlı sistematik tedavi gören hastalarda rivaroksaban önerilmemektedir. Bu etkin maddeler hem CYP3A4'ün, hem de P glikoprotein (P-gp)'in güçlü inhibitörleridir. Bu nedenle, bu ilaçlar rivaroksaban plazma konsantrasyonunu klinik olarak önemli derecede arttırabilir (ortalama 2,6 kat); bu da kanama riskinde artışa yol açabilir. Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri ile eşzamanlı sistemik tedavi alan çocuklarda klinik veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalar, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'lar), 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 proflaktik tedavi düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.5).

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

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

- Vasküler retinopati
- Bronşiektazi ya da pulmoner kanama öyküsü

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 kapakçıkları olan hastalarda rivaroksabanın güvenliliği ve etkililiğine ilişkin çalışma yapılmamıştır; dolayısıyla rivaroksabanın bu hasta popülasyonu için yeterli anti-koagülasyon sağladığını destekleyen veri mevcut değildir. Bu hastalar için rivaroksaban ile tedavi önerilmemektedir.

Antifosfolipid sendromlu hastalar
Antifosfolipid 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 vitamini antagonisti tedavisine kıyasla, daha yüksek oranda rekürren trombotik olaylarla ilişkili olabilir.

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

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

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

Bu olaylara ilişkin risk, ameliyat sonrası kalıcı epidural kateterlerin kullanımı sırasında ya da hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımıyla artabilir. Bu risk, travmatik ya da tekrarlanan epidural veya spinal ponksiyon ile de artabilir.

Hastaların nörolojik bozukluğa dair belirti ve bulgular yönünden (örn. bacaklarda hissizlik ya da güçsüzlük, bağırsak veya mesane işlev bozuklukları) karşı sık sık izlenmesi gerekmektedir. Eğer nörolojik bozukluk tespit edilirse, acil tanı ve tedavi gerekir.

Antikoagüle olmuş hastalarda veya tromboprofilaksi için antikoagüle edilecek hastalarda nöraksiyal müdahaleden önce, doktorun riske karşı olası faydayı değerlendirmesi gerekir. Bu durumlarda rivaroksaban 20 mg'ın kullanımı ile ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır.

Nöraksiyal (epidural/spinal) anestezi veya spinal ponksiyon uygulamaları ile eş zamanlı rivaroksaban kullanımı ile ilişkili potansiyel 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. Bununla birlikte, her hastada yeterli oranda düşük antikoagülan etkiye ulaşma süresi kesin olarak bilinmemektedir.

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

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

Çocuklarda rivaroksaban verilirken nöraksiyal kateterin yerleştirilmesi veya çıkarılmasının zamanlamasına ilişkin veri mevcut değildir. Bu gibi durumlarda, rivaroksaban bırakılmalı ve kısa etkili bir parenteral antikoagülan düşünülmelidir.

<u>İnvazif prosedürler ve cerrahi müdahale öncesinde ve sonrasında doz önerileri:</u>
İnvazif bir işlem ya da cerrahi girişim gerektiğinde, rivaroksaban 20 mg mümkün ise ve hekimin klinik kararına göre girişimden en az 24 saat önce kesilmelidir.
Prosedür geciktirilemeyecek ise, müdahalenin aciliyetine karşı artan kanama riski değerlendirilmelidir.
Rivaroksaban, klinik durumun izin vermesi ve tedavi eden doktorun belirlediği şekilde yeterli hemostaz gerçekleştirilmesi koşuluyla, invazif prosedür veya cerrahi müdahaleden sonra mümkün olan en kısa sürede yeniden başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

<u>Geriyatrik popülasyon:</u>
İlerleyen yaşta hemorajik risk artabilir (bkz. Bölüm 5.2).

<u>Dermatolojik reaksiyonlar:</u>
Rivaroksaban kullanımıyla ilişkili olarak pazarlama sonrası gözetim sırasında Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz ve DRESS sendromu dahil olmak üzere, ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar bu reaksiyonlar ile ilgili en yüksek riski tedavi sürecinin başlarında taşımaktadır: reaksiyon başlangıcı vakaların büyük bölümünde tedavinin ilk haftalarında meydana gelmektedir. Rivaroksaban, ciddi deri döküntüsü (örn. yayılan, şiddetli ve/veya vezikül oluşturan) veya mukozal lezyonlarla ilişkili başka bir hipersensitivite bulgusu ilk ortaya çıktığında kesilmelidir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Pediyatrik popülasyondaki etkileşimlerin kapsamı bilinmemektedir. Aşağıda belirtilen etkileşim verileri yetişkinlerde elde edilmiştir ve pediyatrik popülasyon için bölüm 4.4'deki uyarılar dikkate alınmalıdır.

CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri:
Rivaroksabanın ketokonazol (günde bir kez 400 mg) veya ritonavir ile (günde iki kez 600 mg) eş zamanlı kullanımı, farmakodinamik etkilerde kanama riskinin artmasına yol açabilecek anlamlı artışlarla birlikte, ortalama rivaroksaban EAA (eğri altı alan)'sında 2,6 kat / 2,5 kat artışa ve ortalama rivaroksaban Cmaks'ında 1,7 kat / 1,6 kat artışa yol açmıştır. Bu nedenle, rivaroksabanın eşzamanlı olarak ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol gibi azol antimikotikler ya da HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir) ile sistemik tedavi gören hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Bu etkin maddeler CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü inhibitörleridir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A4 veya P-gp gibi rivaroksaban eliminasyon yolaklarından sadece birini kuvvetli bir şekilde inhibe eden aktif maddelerin, rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını daha az oranda arttırması beklenmektedir. Örneğin güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve orta derecede bir P-gp inhibitörü olarak kabul edilen klaritromisin (günde iki kez 500 mg), ortalama rivaroksaban EAA'sında 1,5 kat ve Cmaks'ında 1,4 kat artışa yol açar. Klaritromisin ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda potansiyel olarak anlamlı olabilir. (Böbrek yetmezliği olan hastalar için bkz. Bölüm 4.4).

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

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

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

Antikoagülanlar:
Enoksaparin (40 mg tek doz) ile rivaroksabanın (10 mg tek doz) kombine kullanımından sonra, pıhtılaşma testlerine (PTZ, aPTT) ilave bir etkisi olmaksızın anti faktör Xa aktivitesine ilave etki gözlenmiştir. Enoksaparin, rivaroksabanın farmakokinetiğini etkilememiştir. Artan kanama riski nedeniyle, diğer antikoagülanlarla eşzamanlı tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

NSAİİ/trombosit agregasyon inhibitörleri:
Rivaroksaban (15 mg) ve 500 mg naproksenin eşzamanlı uygulanmasından sonra kanama zamanında klinik olarak anlamlı bir uzama gözlenmemiştir. Bununla beraber, daha belirgin farmakodinamik cevap veren bireyler olabilir.
Rivaroksaban 500 mg asetilsalisilik asit ile birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşimler gözlemlenmemiştir.

Klopidogrel (300 mg yükleme dozu, ardından 75 mg idame dozu) rivaroksaban 15 mg ile farmakokinetik bir etkileşim göstermez, ancak hastaların bir alt grubunda kanama zamanında trombosit agregasyonu, P-selektin ya da GPIIb / IIIa reseptör seviyesi ile korelasyon göstermeyen bir artış gözlenmiştir.

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

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

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

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

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

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

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

Laboratuvar parametreleri:
Rivaroksabanın etki mekanizmasına uygun olarak beklendiği üzere, pıhtılaşma parametresi testleri (ör. PTZ, aPTT, Hep Test®) etkilenmektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

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

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda rivaroksabanın güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir.
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Olası üreme toksisitesi, doğal olarak meydana gelen kanama riski ve rivaroksabanın plasentaya geçtiği yönündeki veriler nedeniyle rivaroksaban gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

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

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

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

4.8. İstenmeyen Etkiler
Güvenlilik profilinin özeti:
Rivaroksabanın güvenliliği 13 faz III çalışmada değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 1).

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

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

Endikasyon	Hasta sayısı*	Toplam günlük doz	Maksimum tedavi süresi
Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi.	6.097	10 mg	39 gün
Uzun süreli medikal hastalığı bulunan hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi	3.997	10 mg	39 gün
Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Embolizmin (PE) tedavisi ve nüksün önlenmesi	6.790	1 – 21. gün: 30 mg 22. gün ve devamında: 20 mg En az 6 ay sonra: 10 mg veya 20 mg	21 ay
Standart antikoagülasyon tedavisinin başlatılmasını takiben term yenidoğanlarda ve 18 yaşından küçük çocuklarda VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi	329	DVT için günde bir kez 20 mg rivaroksaban ile tedavi edilen yetişkinlerde gözlemlenene benzer bir maruziyet elde etmek için vücut ağırlığına göre ayarlanmış doz	12 ay
Non-valvüler atrial fibrilasyon hastalarında inme ve sistemik embolizmin önlenmesi	7.750	20 mg	41 ay
Akut koroner sendrom (AKS) sonrasında hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	10.225	ASA veya ASA + klopidogrel veya tiklopidin ile birlikte uygulanmak üzere sırasıyla 5 mg veya 10 mg	31 ay

KAH/PAH'lı hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	18.244	ASA ile birlikte uygulanmak üzere 5 mg veya tek başına 10 mg	47 ay
	3.256**	ASA ile birlikte uygulanmak üzere 5 mg	42 ay

*En az bir doz rivaroksabana maruz kalan hastalar
** VOYAGER PAD çalışmasından

Rivaroksaban alan hastalarda en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyon kanamadır (bkz. Bölüm 4.4 ve Tablo 2). En yaygın olarak bildirilen kanamalar epistaksis (%4,5) ve gastrointestinal kanal hemorajisidir (%3,8).

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

Endikasyon	**Herhangi bir kanama**	**Anemi**
Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi geçiren erişkin hastalarda venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi	Hastaların %6,8'i	Hastaların %5,9'u
Uzun süreli medikal hastalığı bulunan hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi	Hastaların %12,6'sı	Hastaların %2,1'i
DVT, PE tedavisi ve rekürrensin önlenmesi	Hastaların %23'ü	Hastaların %1,6'sı
Standart antikoagülasyon tedavisinin başlatılmasını takiben term yenidoğanlarda ve 18 yaşından küçük çocuklarda VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi	Hastaların %39,5'i	Hastaların %4,6'sı
Non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme ve sistemik embolizmin önlenmesi	100 hasta-yılı başına 28	100 hasta-yılı başına 2,5
AKS'den sonra hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	100 hasta-yılı başına 22	100 hasta-yılı başına 1,4
KAH/PAH'lı hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	100 hasta-yılı başına 6,7	100 hasta-yılı başına 0,15**
	100 hasta-yılı başına 8,38#	100 hasta-yılı başına 0,74***#

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

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

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

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

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

Göz hastalıkları
Yaygın: Göz kanaması (konjunktival kanama dahil)

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipotansiyon, hematom

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Epistaksis, hemoptizi
Çok seyrek: Eozinofilik pnömoni

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

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

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

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Ürogenital sistem kanaması (hematüri ve menoraji[B] dahil), renal bozukluk[A] (kan kreatinin artışı, kan üre artışı dahil)
Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği/hipoperfüzyona neden olacak kadar kanamaya sekonder akut böbrek yetmezliği, antikoagülanla ilişkili nefropati

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Ateş[A], periferik ödem, genel güç ve enerjide azalma (yorgunluk ve asteni dahil)
Yaygın olmayan: İyi hissetmeme (halsizlik dahil)
Seyrek: Lokalize ödem[A]

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

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

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

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

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

Klinik çalışmalarda, mukozal kanamalar (epistaksis, dişeti kanaması, gastrointestinal kanama, anormal vajinal veya artan menstrüel kanama dahil genitoüriner kanama gibi) ve anemi, VKA tedavisiyle kıyaslandığında uzun süreli rivaroksaban tedavisinde daha sık görülmüştür. Bu yüzden, yeterli klinik gözetime ek olarak, hemoglobin/hematokrite yönelik laboratuvar testleri, gizli kanamayı tespit etmek ve uygun olduğu kararı verildiği üzere açık kanamanın klinik açıdan anlamının miktarını tayin etmek için çok değerli olabilir. Kanama riski belirli hasta gruplarında örn. kontrol edilmeyen şiddetli arteriyel hipertansiyon ve/veya hemostazı etkileyen eş zamanlı tedavilerde artabilir (bkz. Bölüm 4.4). Menstürel 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 angina pektoris gibi kardiyak iskemi semptomları gözlenmiştir.

Rivaroksaban ile kompartman sendromu ve hipoperfüzyon nedeniyle renal yetmezlik gibi şiddetli kanamaya bağlı gelişen komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, antikoagülan kullanan her hasta değerlendirilirken hemoraji olasılığı düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon

VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi
Çocuklarda ve adolesanlarda güvenlilik değerlendirmesi, doğumdan 18 yaşına kadar olan pediyatrik hastalarda yapılan iki faz II ve bir faz III açık etiketli aktif kontrollü çalışmalardan elde edilen güvenlilik verilerine dayanmaktadır.
Güvenlilik bulguları, çeşitli pediyatrik yaş gruplarında rivaroksaban ve karşılaştırıcı arasında genellikle benzer olmuştur. Genel olarak, rivaroksaban ile tedavi edilen 412 çocuk ve adolesandaki güvenlilik profili, yetişkin popülasyonunda gözlenene benzer ve yaş alt grupları arasında tutarlı olmuştur, ancak değerlendirme az sayıda hasta tarafından sınırlandırılmıştır.
Pediyatrik hastalarda baş ağrısı (çok yaygın, %16,7), ateş (çok yaygın, %11,7), burun kanaması (çok yaygın, %11,2), kusma (çok yaygın, %10,7), taşikardi (yaygın, %1,5), bilirubin artışı (yaygın, %1,5) ve konjuge bilirubin artışı (yaygın olmayan, %0,7) yetişkinlere göre daha sık bildirilmiştir. Yetişkin popülasyonla uyumlu olarak, menarştan sonra kız ergenlerin %6,6'sında (yaygın) menoraji gözlenmiştir. Yetişkin popülasyonda pazarlama sonrası deneyimde gözlendiği şekliyle trombositopeni, pediyatrik klinik çalışmalarda yaygın (%4,6) olmuştur. Pediyatrik hastalardaki advers ilaç reaksiyonları, öncelikle hafif ila orta şiddette olmuştur.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Yetişkinlerde, 1.960 mg'a kadar kullanımda doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda, hasta kanama komplikasyonlarına veya diğer yan etkilere karşı dikkatlice gözlemlenmelidir. Çocuklarda sınırlı veri mevcuttur. Sınırlı emilimi nedeniyle yetişkinlerdeki 50 mg rivaroksaban veya üzerindeki supraterapötik dozlarda ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artışın görülmediği tavan etkisi beklenmektedir. Bununla birlikte, çocuklardaki supraterapötik dozlarda herhangi bir veri mevcut değildir.
Rivaroksabanın farmakodinamik etkisini antagonize eden spesifik bir geri dönüştürücü ajan (andeksanet alfa) yetişkinler için bulunmaktadır, ancak çocuklarda kanıtlanmamıştır.
Rivaroksaban doz aşımı durumunda emilimi azaltmak için aktif kömür kullanımı düşünülebilir.

Kanamanın yönetimi:
Rivaroksaban kullanan bir hastada kanama komplikasyonu meydana gelirse, bir sonraki rivaroksaban uygulaması geciktirilmeli ya da tedavi uygun şekilde sonlandırılmalıdır. Yetişkinlerde rivaroksabanın yarılanma ömrü yaklaşık 5-13 saattir. Popülasyon farmakokinetik (popPK) modelleme yaklaşımları kullanılarak tahmin edilen çocuklardaki yarılanma ömrü daha kısadır (bkz. Bölüm 5.2) Kanamanın yönetimi kanamanın yerine ve şiddetine göre uyarlanmalıdır. Gerektiğinde mekanik kompresyon (örn. şiddetli epistaksis olgusunda), kanama kontrolü işlemleri ile birlikte cerrahi hemostaz, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünleri (anemi ya da koagülopatiye göre kırmızı kan hücresi veya taze donmuş plazma) ya da trombosit gibi uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Yukarıdaki önlemler ile kanama kontrol edilemez ise, ya rivaroksabanın farmakodinamik etkilerini antagonize eden spesifik bir faktör Xa inhbitörü geri dönüştürücü ajan (andeksanet alfa) ya da protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktive protrombin kompleks konsantresi (APCC) veya rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi spesifik prokoagülan ajan kullanımı düşünülmelidir. Ancak, rivaroksaban kullanan yetişkinlerde ve çocuklarda bu ürünlerin kullanımına ilişkin mevcut klinik deneyim çok sınırlıdır.
Öneri, sınırlı klinik olmayan verilere de dayanmaktadır. Rekombinant Faktör VIIa'nın yeniden doz ayarlaması düşünülebilir ve kanamanın iyileşmesine dayalı olarak titre edilebilir. Yerel bulunabilirliğe bağlı olarak, majör kanama durumunda bir hematoloji uzmanı ile konsültasyon düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler
Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, direkt faktör Xa inhibitörleri

ATC kodu: B01AF01

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

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

Farmakodinamik etkiler:
İnsanlarda faktör Xa aktivitesinin doza bağımlı şekilde inhibe olduğu gözlenmiştir. Eğer testte Neoplastin® kullanılır ise, protrombin zamanı (PTZ), plazma konsantrasyonları (r değeri 0,98'e eşit) ile yakın ilişkili olarak doza bağımlı şekilde rivaroksabandan etkilenir. Diğer reaktifler farklı sonuçlar sağlayacaktır. Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR) sadece kumarinler için kalibre ve valide edildiğinden ve herhangi bir diğer antikoagülan için kullanılamadığından, PTZ okuması saniyeler içinde yapılmalıdır.

DVT ve PE tedavisi ile rekürren DVT ve PE önlenmesi için rivaroksaban kullanan hastalarda günde 2 kez 15 mg ya da günde tek doz 20 mg kapsül alımından 2-4 saat sonra (maksimum etki zamanında), 5/95 persantil PTZ (Neoplastin) sırasıyla 17-32 saniye ve 15-30 saniye arasında değişmiştir. En düşük ilaç konsantrasyonunda (kapsül alımından 8 - 16 saat sonra) günde iki kez alınan 15 mg için 5/95 yüzdeleri 14 ile 24 saniye aralığında ve günde bir kez alınan 20 mg için (kapsül alımından 18-30 saat sonra) 13 ile 20 saniye aralığında olmuştur.

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

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

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

Pediyatrik popülasyon:
PT (neoplastin reaktifi), aPTT ve anti-Xa testi (kalibre edilmiş kantitatif test ile), çocuklarda plazma konsantrasyonları ile yakın bir korelasyon gösterir. Anti-Xa ve plazma konsantrasyonları arasındaki korelasyon, 1'e yakın bir eğimle doğrusaldır. Karşılık gelen plazma konsantrasyonlarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek veya daha düşük anti-Xa değerlerine sahip bireysel farklılıklar meydana gelebilir. Rivaroksaban ile klinik tedavi sırasında pıhtılaşma parametrelerinin rutin olarak izlenmesine gerek yoktur. Bununla birlikte, klinik olarak endike ise, rivaroksaban konsantrasyonları kalibre edilmiş kantitatif anti-Faktör Xa testleri ile mcg/L olarak ölçülebilir (çocuklarda gözlenen rivaroksaban plazma konsantrasyonları için bkz. Bölüm 5.2'deki tablo 12). Çocuklarda rivaroksabanın plazma konsantrasyonlarını ölçmek için anti-Xa testi kullanıldığında alt ölçüm sınırı dikkate alınmalıdır. Etkililik veya güvenlilik olayları için bir eşik belirlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

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

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

Çift kör pivot ROCKET AF çalışmasında 14.264 hasta ya rivaroksaban 20 mg oral günde tek doz (orta derecede renal yetmezliği olan kreatinin klerensi: 30-49 ml/dk hastalarında 15 mg oral günde tek doz) ya da INR hedefi 2,5 (terapötik aralık 2 - 3) olacak şekilde varfarin tedavisine randomize edilmiştir. Tedavideki medyan zaman 19 ay olup toplam tedavi süresi 41 aya kadar sürmüştür.

Hastaların %34,9'u asetil salisilik asit tedavisi ve %11,4'ü amiodaron dahil sınıf III antiaritmik kullanmaktaydı.

Birincil kompozit sonlanım noktası olan inme ve SSS (santral sinir sistemi) ile ilgili olmayan sistemik embolizm için rivaroksaban, varfarin ile benzer etkili olmuştur. Tedavi uygulanmakta olan protokole göre popülasyonda inme veya sistemik embolizm, rivaroksaban kullanan 188 hastada (yılda %1,71) ve varfarin kullanan 241 hastada gerçekleşmiştir (yılda %2,16) (benzerlik için HR 0,79; %95 CI, 0,66 – 0,96; P<0,001). ITT'ye göre analiz edilen tüm randomize hastalar arasında birincil olaylar rivaroksaban kullanımında 269 (yılda %2,12) ve varfarin (yılda %2,42) kullanımında 306 olarak gerçekleşmiştir (HR 0,88; %95 CI, 0,74 – 1,03; benzerlik için P<0,001; üstünlük için P=0,117). ITT analizinde hiyerarşik sırada test edildiği şekilde ikincil son noktaların sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir.

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

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

Tablo 3: Faz III ROCKET AF etkililik sonuçları

Çalışma popülasyonu	Non-valvular atriyel fibrilasyon hastalarında ITT etkililik analizleri		
Tedavi dozu	Rivaroksaban 20 mg günde bir kez (orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda 15 mg günde bir kez) Olay oranı (100 hasta /yıl)	2,5'lik hedef INR'ye titre edilen varfarin. (terapötik aralık 2 ila 3) Olay oranı (100 hasta /yıl)	Tehlike oranı (%95 Cl p-değeri, üstünlük testi
İnme ve SSS olmayan sistemik embolizm	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117

İnme, SSS-olmayan sistemik embolizm ve vasküler ölüm	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84- 1,05) 0,265
İnme, SSS olmayan sistemik embolizm, vasküler ölüm ve miyokard infarktüsü	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
İnme	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
SSS olmayan sistemik embolizm	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Miyokard infarktüsü	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tablo 4: Faz III ROCKET AF çalışması güvenlilik sonuçları

Çalışma Popülasyonu	**Non-valvüler atrial fibrilasyonu olan hastalar** [a)]		
Tedavi Dozu	**Rivaroksaban 20 mg günde bir kez (orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 15 mg günde bir kez) Olay oranı (100 hasta /yıl)**	**Varfarin hedef INR 2,5 için titre edilmiş (terapötik aralık 2 - 3) Olay oranı (100 hasta /yıl)**	**Tehlike oranı (%95 GA) p değeri**
Majör ve non-majör klinik olarak anlamlı kanama olayları	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Majör kanama olayları	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Kanamaya bağlı ölüm*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritik organ Kanaması*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
İntrakranial kanama*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Hemoglobin düşüşü*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019

≥2 ünite paketlenmiş kırmızı kan hücresi veya tam kan transfüzyonu*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Non-majör klinik olarak anlamlı kanama olayları	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Tüm nedenlere bağlı mortalite	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073
a) Tedavi altındaki güvenlilik popülasyonu * nominal olarak anlamlı			

Faz III ROCKET AF çalışmasına ek olarak, merkezi sonuç kararı ile tromboembolik olayları ve majör kanamayı içeren prospektif, tek kollu, ruhsatlandırma sonrası, girişimsel olmayan, açık etiketli, kohort çalışması (XANTUS) yürütülmüştür. Non-valvüler triyal fibrilasyonlu 6.704 hasta, klinik uygulamada inmenin ve santral sinir sistemi (SSS) dışı sistemik embolizmin önlenmesi için kaydolmuştur. Ortalama $CHADS_2$ ve HAS-BLED skorları ROCKET AF'de sırasıyla 3,5 ve 2,8 iken, XANTUS'ta ortalama $CHADS_2$ skoru 1,9 ve HAS-BLED skoru 2 olmuştur. Majör kanama, 100 hasta yılında 2,1 oranında meydana gelmiştir. Ölümcül kanama 100 hasta yılında 0,2 ve intrakraniyal kanama 100 hasta yılında 0,4 olarak bildirilmiştir. İnme veya SSS dışı sistemik embolizm 100 hasta yılında 0,8 olarak kaydedilmiştir.
Klinik uygulamadaki bu gözlemler bu endikasyondaki kanıtlanmış güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Dört ülkede 162.000'den fazla hastada, ruhsatlandırma sonrası, girişimsel olmayan bir çalışmada, valvüler olmayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik emboli önlenmesi için rivaroksaban reçete edilmiştir. İskemik inme için olay oranı, 100 hasta yılı başına 0,70 (%95 GA 0,44 – 1,13) idi. 100 hasta yılı başına hastaneye yatışla sonuçlanan kanama, intrakranial kanama için 0,43 (%95 GA 0,31 - 0,59), gastrointestinal kanama için 1,04 (%95 GA 0,65 - 1,66), 0,41 (%95 GA 0,31 - 0,53), ürogenital kanama ve diğer kanamalar için 0,40 (%95 GA 0,25 - 0,65) oranında meydana geldi.

Kardiyoversiyon geçiren hastalar:
Kardiyovasküler olayların önlenmesi için, rivaroksabanı dozu ayarlanmış VKA ile karşılaştırmak üzere (2:1 şeklinde randomize) kardiyoversiyon planlanan non-valvüler atriyal fibrilasyonlu 1.504 hasta (daha önce oral antikoagülan kullanmamış ve önceden tedavi alan) ile körleştirilmiş sonlanım noktası değerlendirmeli prospektif randomize, açık etiketli, çok merkezli, keşif amaçlı (exploratory) çalışma (X-VERT) yapılmıştır. TEE kılavuzlu (tedaviden 1- 5 gün önce) veya konvansiyonel kardiyoversiyon (tedaviden en az üç hafta önce) stratejileri kullanılmıştır. Primer etkililik sonucu (tüm inme, geçici iskemik atak, SSS olmayan sistemik embolizm, miyokard enfarktüsü (MI) ve kardiyovasküler ölüm), rivaroksaban grubunda 5 (%0,5) hastada (n = 978) ve VKA grubunda 5 (%1) hastada (n = 492; RR 0,50; %95 GA 0,15-1,73; modifiye ITT popülasyonu) meydana gelmiştir. Temel güvenlilik sonucu (majör kanama), rivaroksaban (n = 988) ve VKA (n = 499) gruplarında sırasıyla 6 (%0,6) ve 4 (%0,8) hastada meydana gelmiştir (RR 0,76; %95 Cl 0.21-2,67; güvenlilik popülasyonu). Bu keşif amaçlı (exploratory) çalışma kardiyoversiyon ortamında rivaroksaban ve VKA tedavi grupları arasında benzer etkililik ve güvenlilik göstermiştir.

Perkütan koroner girişim (PKG) sırasında stent yerleştirilen non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalar:
İki rivaroksaban rejimi ve bir VKA rejiminin güvenliliğini karşılaştırmak üzere primer aterosklerotik hastalık için stent yerleştirilen PKG uygulanmış non-valvüler atriyal fibrilasyonlu 2.124 hasta ile randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışma (PIONEER AF-PKG) yapılmıştır. Hastalar, genel olarak 12 aylık bir tedavi için 1:1:1 şeklinde randomize edilmiştir. İnme veya TIA öyküsü olan hastalar hariç tutulmuştur.

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

Birincil güvenlilik son noktası olan klinik olarak anlamlı kanama olayları, grup 1, grup 2 ve grup 3'te sırasıyla 109 (%15,7), 117 (%16,6) ve 167 (%24) gönüllüde meydana gelmiştir (sırasıyla HR 0,59; %95 GA 0,47-0,76; p<0,001 ve HR 0,63; %95 GA 0,50-0,80; p<0,001). Sekonder sonlanım noktası (kardiyovasküler olaylar birleşimi KV ölüm, MI veya inme), grup 1, grup 2 ve grup 3'te sırasıyla 41 (%5,9), 36 (%5,1) ve 36 (%5,2) gönüllüde meydana gelmiştir.

Rivaroksaban rejimlerinden her biri, stent yerleştirilen PKG geçirmiş non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında VKA rejimine kıyasla, klinik olarak anlamlı kanama olaylarında anlamlı bir azalma sergilemiştir.

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

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

Einstein DVT çalışmasında 3.449 akut DVT hastası, DVT tedavisi ile rekürren DVT ve PE önlenmesi için çalışılmıştır (semptomatik PE gösteren hastalar bu çalışmanın dışında tutulmuştur). Tedavi süresi araştırıcının klinik yargısına göre 3, 6 veya 12 aya kadar sürmüştür. Akut DVT için başlangıçtaki 3 haftalık tedavide 15 mg rivaroksaban günde iki kez uygulanmıştır. Ardından günde tek doz 20 mg rivaroksaban kullanılmıştır.

EINSTEIN PE çalışmasında 4.832 akut PE hastası, PE tedavisi ve rekürren DVT ve PE önlenmesi için çalışılmıştır. Tedavi süresi araştırıcının kararına bağlı olarak 3, 6 veya 12 aya dek sürmüştür.
Başlangıç akut PE tedavisinde günde iki kez 15 mg rivaroksaban 3 hafta kullanılmıştır. Ardından günde tek doz 20 mg rivaroksaban verilmiştir.

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

Einstein Extension çalışmasında DVT ya da PE geçirmiş 1.197 hasta rekürren DVT ve PE önlenmesi için çalışılmıştır. 6 ila 12 aylık DVT tedavi süresini tamamlamış hastalarda, araştırıcının klinik yargısına göre ilave 6 veya 12 ay daha tedavi sürdürülmüştür. Rivaroksaban 20 mg günde tek doz rejimi plasebo ile karşılaştırılmıştır.

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

Einstein Choice çalışmasında, 6-12 aylık antikoagülan tedavisini tamamlamış doğrulanmış semptomatik DVT ve/veya PE'li 3.396 hasta üzerinde, ölümcül PE veya ölümcül olmayan semptomatik rekürren DVT veya PE'nin önlenmesi için çalışılmıştır. Devam eden terapötik dozlu antikoagülan için endike hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır. Tedavi süresi, bireysel randomizasyon tarihine bağlı olarak 12 ay kadardır (medyan: 351 gün). Günde bir kez rivaroksaban 20 mg ve günde bir kez rivaroksaban 10 mg, günde bir kez 100 mg asetilsalisilik asit ile karşılaştırılmıştır.

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

Einstein DVT çalışmasında (bkz. Tablo 5) rivaroksabanın birincil etkililik neticesi için en az enoksaparin/VKA kadar etkili olduğu gösterilmiştir ($p < 0,0001$ (eşdeğerlik testi); tehlike oranı: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (üstünlük testi)). Önceden belirtilen net klinik faydanın (primer etkililik sonucu artı majör kanama olayları) 0,67 tehlike oranıyla birlikte ((%95 GA= 0,47–0,95), nominal p değeri p=0,027) rivaroksaban lehinde olduğu bildirilmiştir. INR değerleri, ortalama 189 günlük ortalama tedavi süresi için sürenin %60,3'dür ve 3-, 6- ve 12 aylık amaçlanan tedavi süresi gruplarında sırasıyla sürenin %55,4, %60,1 ve %62,8 ile terapötik aralık içinde kalmıştır.

Enoksaparin/VKA grubunda, eşit boyutlu üçlülerde ortalama merkez TTR seviyesi ile rekürren VTE etkileşim (P=0,932) insidansı arasında net bir ilişki olmamıştır. Merkeze göre en yüksek üçlü dahilinde rivaroksabanın varfarin karşısındaki tehlike oranı 0,69 olmuştur (%95 GA, 0,35 -1,35).

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

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

Çalışma Popülasyonu	**Semptomatik akut derin ven trombozu olan 3.449 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 3, 6 ya da 12 ay N=1.731**	**Enoksaparin/VKA[b] 3, 6 ya da 12 ay N=1.718**
Semptomatik rekürren VTE*	36 (%2,1)	51 (%3)
Semptomatik rekürren PE	20 (%1,2)	18 (%1)
Semptomatik rekürren DVT	14 (%0,8)	28 (%1,6)
Semptomatik PE ve DVT	1 (%0,1)	0
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm	4 (%0,2)	6 (%0,3)
Majör veya klinik olarak anlamlı non-majör kanama	139 (%8,1)	138 (%8,1)
Majör kanama olayı	14 (%0,8)	20 (%1,2)
a) 3 hafta boyunca günde iki kez rivaroksaban 15 mg ve ardından günde bir kez 20 mg		
b) En az 5 gün boyunca VKA ile örtüşen ve ardından VKA'nın takip ettiği enoksaparin		
* p: < 0,0001 (önceden belirlenmiş 2 HR'ye eşit etkinlik), p=0,076 (üstünlük) HR: 0,68 (0,44 - 1,04)		

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

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

Primer güvenlilik sonucu için insidans oranları (majör veya klinik olarak anlamlı non-majör kanama olayları), rivaroksaban tedavi grubunda (%10,3 (249/2.412)) enoksaparin/VKA tedavi grubuna (%11,4 (274/2.405)) göre biraz daha düşük olmuştur. Sekonder güvenlilik sonucu için insidans (majör kanama olayları), rivaroksaban grubunda (%1,1 (26/2.412)), 0,493 HR ile (%95 GA: 0,308 - 0,789) enoksaparin/VKA grubuna (%2,2 (52/2.405)) göre biraz daha düşük olmuştur.

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

Çalışma popülasyonu	**Akut semptomatik pulmoner embolizmi olan 4.832 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 3, 6 ve 12 ay N=2.419**	**Enoksaparin/VKA[b] 3, 6 ya da 12 ay N=2.413**
Semptomatik rekürren VTE*	50 (%2,1)	44 (%1,8)
Semptomatik rekürren PE*	23 (%1)	20 (%0,8)
Semptomatik rekürren DVT	18 (%0,7)	17 (%0,7)
Semptomatik PE ve DVT	0	2 (<%0,1)
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm	11 (%0,5)	7 (%0,3)
Majör veya klinik olarak anlamlı non-majör kanama	249 (%10,3)	274 (%11,4)
Majör kanama olayı	26 (%1,1)	52 (%2,2)

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

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

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

Çalışma popülasyonu	**Akut semptomatik derin ven trombozu ya da pulmoner embolizmi olan 8.281 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 3, 6 ve 12 ay N=4.150**	**Enoksaparin/VKA[b] 3, 6 ya da 12 ay N=4.131**
Semptomatik rekürren VTE*	86 (%2,1)	95 (%2,3)
Semptomatik rekürren PE	43 (%1)	38 (%0,9)
Semptomatik rekürren DVT	32 (%0,8)	45 (%1,1)
Semptomatik PE ve DVT	1 (<%0,1)	2 (<%0,1)
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm	15 (%0,4)	13 (%0,3)
Majör veya klinik olarak anlamlı non-majör kanama	388 (%9,4)	412 (%10)
Majör kanama olayı	40 (%1)	72 (%1,7)

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

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

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

Çalışma Popülasyonu	**Rekürren venöz tromboembolizmin önlenmesi ve sürekli tedavisi için 1.197 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 6 veya 12 ay N=602**	**Plasebo 6 veya 12 ay N=594**
Semptomatik rekürren VTE*	8 (%1,3)	42 (%7,1)
Semptomatik rekürren PE	2 (%0,3)	13 (%2,2)
Semptomatik rekürren DVT	5 (%0,8)	31 (%5,2)
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm	1 (%0,2)	1 (%0,2)
Majör kanama olayları	4 (%0,7)	0 (%0)
Klinik olarak anlamlı non-majör kanama	32 (%5,4)	7 (%1,2)

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

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

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

Çalışma Popülasyonu	**Rekürren venöz tromboembolizmin sürekli önlenmesi için 3.396 hasta**		
Tedavi dozu	**Günde bir kez Rivaroksaban 20 mg N= 1.107**	**Günde bir kez Rivaroksaban 10 mg N= 1.127**	**Günde bir kez ASA 100 mg N= 1.131**
Tedavi süresi medyanı [çeyrekler arası aralık]	349 [189-362] gün	353 [190-362] gün	350 [186-362] gün
Semptomatik rekürren VTE	17 (%1,5)*	13 (%1,2)**	50 (%4,4)
Semptomatik rekürren PE	6 (%0,5)	6 (%0,5)	19 (%1,7)
Semptomatik rekürren DVT	9 (%0,8)	8 (%0,7)	30 (%2,7)
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm PE/ölüm	2 (%0,2)	0 (%0)	2 (%0,2)
Semptomatik rekürren VTE, MI, inme veya SSS olmayan sistemik embolizm	19 (%1,7)	18 (%1,6)	56 (%5)
Majör kanama olayları	6 (%0,5)	5 (%0,4)	3 (%0,3)
Klinik olarak anlamlı non-majör kanama	30 (%2,7)	22 (%2)	20 (%1,8)
Semptomatik rekürren VTE veya majör kanama (net klinik fayda)	23 (%2,1)+	17 (%1,5)++	53 (%4,7)

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

Faz III EINSTEIN programına ek olarak, rekürren VTE, majör kanama ve ölümü içeren merkezi sonuç kararı ile prospektif, girişimsel olmayan, açık etiketli kohort çalışması (XALIA) yürütülmüştür. Akut DVT'li 5.142 hasta, klinik uygulamada bakım standardı antikoagülasyon tedavisine kıyasla rivaroksabanın uzun süreli güvenliliğinin araştırılması için kaydolmuştur. Rivaroksabanın majör kanama, rekürren VTE ve tüm sebeplerden mortalite oranları sırasıyla %0,7, %1,4 ve %0,5'tir. Yaş, kanser ve böbrek yetmezliği dahil hasta başlangıç özelliklerinde farklılıklar mevcuttur. Ölçülmüş başlangıç farklılıklarına göre ayarlama yapmak için önceden belirlenmiş eğilim puanı katmanlı analiz kullanılmıştır, ancak buna rağmen geri kalan etki karışımı sonuçları etkileyebilir. Majör kanama, rekürren VTE ve tüm sebeplerden mortalite için rivaroksaban ile bakım standardının karşılaştırıldığı ayarlanmış HR sırasıyla 0,77 (%95 GA 0,40 -1,50), 0,91 (%95 GA 0,54 - 1,54) ve 0,51 (%95 GA 0,24 - 1,07) olmuştur. Klinik uygulamadaki bu sonuçlar bu endikasyondaki belirlenmiş güvenlilik profili ile tutarlıdır.

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

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi
528'i rivaroksaban alan, doğrulanmış akut VTE'si olan toplam 727 çocuk 6 açık etiketli, çok merkezli pediyatrik çalışmada incelenmiştir. Doğumdan 18 yaşına kadar olan hastalarda vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozlama, faz III çalışmasında doğrulandığı gibi günde bir kez 20 mg rivaroksaban ile tedavi edilen yetişkin DVT hastalarında gözlemlenene benzer rivaroksaban maruziyeti ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 5.2).

EINSTEIN Junior faz III çalışması, doğrulanmış akut VTE'si olan 500 pediyatrik hastada (doğumdan <18 yaşına kadar) randomize, aktif kontrollü, açık etiketli çok merkezli bir klinik çalışmadır. Bu çalışmada, 12 ila <18 yaş arası 276 çocuk, 6 ila <12 yaş arası 101 çocuk, 2 ila <6 yaş arası 69 çocuk ve <2 yaş olan 54 çocuk yer almıştır.

İndeks VTE, santral venöz kateterle ilişkili VTE (CVC-VTE; rivaroksaban grubunda 90/335 hasta, karşılaştırma grubunda 37/165 hasta), serebral ven ve sinüs trombozu (CVST; rivaroksaban grubunda 74/335 hasta, karşılaştırma grubunda 43/165 hasta) ve DVT ve PE dahil tüm diğerleri (CVC-VTE olmayan; rivaroksaban grubunda 171/335 hasta, karşılaştırma grubunda 85/165 hasta) olarak sınıflandırılmıştır. 12 ila < 18 yaş arası çocukların 211'inde (%76,4) indeks trombozun en yaygın görünümünün CVC-VTE olmadığı bildirilmiştir; 6 ila < 12 yaş arası ve 2 ila < 6 yaş arası çocukların sırasıyla 48'inde (%47,5) ve 35'inde (%50,7) CVST görülmüştür; 2 yaşından küçük çocukların 37'sinde (%68,5) CVC-VTE görülmüştür. Rivaroksaban grubunda CVST'li 6 aydan küçük çocukların olmadığı bildirilmiştir. CVST'li hastaların 22'sinde CNS enfeksiyonu görülmüştür (rivaroksaban grubunda 13 hasta ve karşılaştırma grubunda 9 hasta).

VTE, 438 (%87,6) çocukta kalıcı, geçici veya hem kalıcı hem de geçici risk faktörleri tarafından tetiklenmiştir.

Hastalar en az 5 gün boyunca terapötik dozlarda UFH, LMWH veya fondaparinuks ile başlangıç tedavisi almışlardır ve 3 aylık (CVC-VTE'li 2 yaşından küçük çocuklar için 1 ay) ana çalışma tedavi periyodu boyunca vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozlarda rivaroksaban veya karşılaştırma grubunu (heparinler, VKA) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmişlerdir. Ana çalışma tedavi periyodunun sonunda, klinik olarak mümkünse, başlangıçta elde edilen tanısal görüntüleme testi tekrarlanmıştır. Çalışma tedavisi bu noktada durdurulabilir veya Araştırmacının takdirine bağlı olarak toplamda 12 aya kadar (CVC-VTE'li 2 yaşından küçük çocuklar için 3 aya kadar) devam edilebilir.

Primer etkililik sonucu semptomatik tekrarlayan VTE olmuştur. Primer güvenlilik sonucu, majör kanama ve klinik olarak ilgili majör olmayan kanamanın (CRNMB) bileşimi olmuştur. Tüm etkililik ve güvenlilik sonuçları, tedavi için bağımsız bir komite tarafından merkezi

olarak karara bağlanmıştır. Etkililik ve güvenlilik sonuçları aşağıdaki Tablo 10 ve 11'de gösterilmektedir.

Rivaroksaban grubunda 335 hastanın 4'ünde ve karşılaştırma grubunda 165 hastanın 5'inde tekrarlayan VTE'ler meydana gelmiştir. Rivaroksaban ile tedavi edilen 329 hastanın 10'unda (%3) ve karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen 162 hastanın 3'ünde (%1,9) majör kanama ve CRNMB bildirilmiştir. Rivaroksaban grubunda 335 hastanın 4'ünde ve karşılaştırma grubunda 165 hastanın 7'sinde net klinik fayda (semptomatik tekrarlayan VTE + majör kanama olayları) bildirilmiştir. Rivaroksaban tedavisi alan 335 hastanın 128'inde ve karşılaştırma grubundaki 165 hastanın 43'ündeki tekrar görüntülemede trombüs yükünde normalleşme meydana gelmiştir. Bu bulgular genellikle yaş grupları arasında benzer olmuştur. Rivaroksaban grubunda tedaviye bağlı herhangi bir kanaması olan 119 (%36,2) çocuk ve karşılaştırma grubunda 45 (%27,8) çocuk olduğu bildirilmiştir.

Tablo 10: Ana tedavi periyodunun sonunda etkililik sonuçları

Vaka	**Rivaroksaban N=335***	**Karşılaştırıcı N=165***
Rekürren VTE (Primer etkililik sonucu)	4 (%1,2, %95 CI %0,4 – %3)	5 (%3, %95 CI %1,2– %6,6)
Semptomatik rekürren VTE + tekrar görüntülemede asemptomatik bozulma	5 (%1,5, %95 CI %0,6 – %3,4)	6 (%3,6, %95 CI %1,6 – %7,6)
Semptomatik rekürren VTE + asemptomatik bozulma + tekrar görüntülemede değişiklik yok	21 (%6,3, %95 CI %4 – %9,2)	19 (%11,5, %95 CI %7,3 – %17,4)
Tekrar görüntülemede normalizasyon	128 (%38,2, %95 CI %33 – %43,5)	43 (%26,1, %95 CI %19,8 – %33)
Semptomatik rekürren VTE + majör kanama (net klinik fayda)	4 (%1,2, %95 CI %0,4 – %3)	4 (%4,2, %95 CI %2 – %8,4)
Ölümcül veya ölümcül olmayan pulmoner embolizm	1 (%0,3, %95 CI %0 – %1,6)	1 (%0,6, %95 CI %0 – %3,1)

* Tam analiz seti, randomize edilen tüm çocuklar

Tablo 11: Ana tedavi periyodunun sonunda güvenlilik sonuçları

	Rivaroksaban N=329*	**Karşılaştırıcı N=162***
Majör kanama + CRNMB (primer güvenlilik sonucu)	10 (%3, %95 CI %1,6 – %5,5)	3 (%1,9, %95 CI %0,5 – %5,3)
Majör kanama	0 (%0, %95 CI %0 – %1,1)	2 (%1,2, %95 CI %0,2 – %4,3)
Herhangi bir tedavi-acil kanamalar	119 (%36,2)	45 (%27,8)

*Güvenlilik analiz seti, randomize edilen ve en az 1 doz çalışma tıbbi ürünü alan tüm çocuklar

Rivaroksabanın etkililik ve güvenlilik profili, pediyatrik VTE popülasyonu ile DVT/PE yetişkin popülasyonu arasında büyük ölçüde benzer olmuştur, ancak herhangi bir kanaması olan deneklerin oranı, DVT/PE yetişkin popülasyonuyla karşılaştırıldığında pediyatrik VTE popülasyonunda daha yüksek bulunmuştur.

Yüksek risk taşıyan üçlü pozitif antifosfolipid sendromlu hastalar
Araştırmacı tarafından desteklenen randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada körlenmiş sonlanım noktası karar verme yaklaşımı kullanılarak tromboz öyküsü ile antifosfolipid antikor sendromu tanısı olan ve tromboembolik olaylar bakımından yüksek risk taşıyan (lupus antikoagülan, antikardiyolipin antikorları ve anti-beta 2-glikoprotein I antikorları şeklindeki 3 fosfolipid testi pozitif olan) hastalarda rivaroksaban ve varfarin karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, rivaroksaban kolundaki hastalarda fazla sayıda olay görülmesi sebebiyle, çalışmaya 120 hasta alındıktan sonra erken dönemde sonlandırılmıştır. Ortalama takip süresi 569 gündür. 59 hasta rivaroksaban 20 mg (kreatinin klerensi < 50 ml/dak 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 enfarktüsü). Varfarin tedavisine randomize edilen hastalarda olay bildirilmemiştir. Rivaroksaban grubundaki 4 hastada (%7) ve varfarin grubundaki 2 hastada (%3) majör kanama gelişmiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Avrupa İlaç Ajansı, tromboembolik olayların önlenmesinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında rivaroksaban ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden vazgeçmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Aşağıdaki bilgiler yetişkinlerde elde edilen verilere dayanmaktadır.
Kapsül alımından sonra rivaroksaban hızla emilir ve maksimum konsantrasyonlar (C_{maks}) 2-4 saatte görülür.

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

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

Rivaroksaban farmakokinetiği bireyler arası %30-40 değişkenlik (%CV) ile orta derecededir.
Rivaroksabanın emilimi ilacın salınımının gastrointestinal kanalın hangi bölgesinde gerçekleştiğine bağlıdır. Rivaroksaban granülü ince bağırsak proksimalinde serbest bırakıldığında EAA ve C_{maks} bakımından kapsüle kıyasla %29 ve %56 azalma olduğu bildirilmiştir. İlaç salınımı ince bağırsak distalinde veya çıkan kolonda gerçekleştiğinde maruziyet daha da azalmaktadır. Rivaroksabanın midenin distaline

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

Pediyatrik popülasyon
Çocuklarda güvenilir dozlamayı sağlamak için çocuklara, beslenme veya yiyecek alımı sırasında veya sonrasında ve tipik bir sıvı porsiyonuyla birlikte rivaroksaban kapsül veya oral süspansiyon verilmiştir. Yetişkinlerde olduğu gibi rivaroksaban, çocuklarda oral süspansiyon formülasyonu için granül veya kapsül şeklinde oral uygulamadan sonra kolaylıkla emilir. Oral süspansiyon formülasyonu için granüller ve kapsül arasında emilim oranında veya emilim derecesinde hiçbir fark gözlenmemiştir. Çocuklara intravenöz uygulamayı takiben FK verisi mevcut olmadığından, rivaroksabanın çocuklarda mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir. Artan dozlar için (mg/kg vücut ağırlığı) relatif biyoyararlanımda bir azalma bulunmuştur; bu durum, gıda ile birlikte alındığında bile daha yüksek dozlar için absorpsiyon sınırlamalarını göstermektedir.
Rivaroksaban 20 mg kapsül yiyecek ile birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:
Yetişkinlerde plazma proteinlerine bağlanma yaklaşık %92 - %95 ile yüksek orandadır ve serum albumini temel bağlayıcı bileşendir. Dağılım hacmi (Vss) yaklaşık 50 litre ile orta düzeydedir.

Pediyatrik popülasyon
Çocuklara spesifik rivaroksaban plazma protein bağlanmasına ilişkin veri mevcut değildir. Rivaroksabanın çocuklara intravenöz uygulanmasını takiben herhangi bir FK verisi mevcut değildir. Çocuklarda (0 ila <18 yaş arası) rivaroksabanın oral uygulamasını takiben popülasyon FK modellemesi yoluyla tahmin edilen Vss, vücut ağırlığına bağlıdır ve vücut ağırlığı 82,8 kg olan bir denek için ortalama 113 L olan allometrik bir fonksiyonla tanımlanabilir.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:
Yetişkinlerde, uygulanan rivaroksaban dozunun yaklaşık 2/3'ü metabolik degradasyona uğrar, yarısı renal olarak ve diğer yarısı ise fekal yoldan elimine edilir. Uygulanan dozun kalan 1/3'ü, başlıca aktif renal sekresyon yoluyla idrarda değişmemiş etkin madde olarak doğrudan renal atılıma uğrar.
Rivaroksaban, CYP3A4, CYP2J2 ve CYP'den bağımsız mekanizmalarla metabolize edilir. Morfolinon parçasının oksidatif degradasyonu ve amid bağlarının hidrolizi majör biyotransformasyon alanlarıdır. *İn vitro* araştırmalara dayanarak, rivaroksaban P-gp (P-glikoprotein) ve Bcrp (meme kanseri direnç proteini) taşıyıcı proteinlerinin bir substratıdır.

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

Pediyatrik popülasyon
Çocuklara spesifik herhangi bir metabolizma verisi mevcut değildir. Rivaroksabanın çocuklara intravenöz uygulanmasını takiben herhangi bir FK verisi mevcut değildir. Çocuklarda (0 ila <18 yaş arası) rivaroksabanın oral uygulamasını takiben popülasyon FK modellemesi yoluyla tahmin edilen CL, vücut ağırlığına bağlıdır ve vücut ağırlığı 82,8 kg

olan bir denek için ortalama 8 L/saat olan allometrik bir fonksiyonla tanımlanabilir. Popülasyon FK modellemesi yoluyla tahmin edilen yarı ömürleri ($t_{1/2}$) için geometrik ortalama değerler, yaş azaldıkça azalır ve ergenlerde 4,2 saatten 2-12 yaş arası çocuklarda yaklaşık 3 saate, 0,5 - <2 yaş ve 0,5 yaşından küçük çocuklarda sırasıyla 1,9 ve 1,6 saate kadar değişmektedir.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:
Yetişkinlerde, erkek ve kadın hastalar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerde klinik olarak belirgin farklılıklar yoktur. Yapılan bir analizde, erkek ve kız çocuklar arasında rivaroksaban maruziyetinde herhangi bir farklılık görülmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar, temel olarak belirgin olarak azaltmış total ve renal klerense bağlı olarak yaklaşık 1,5 kat yüksek ortalama EAA değerleri ile genç hastalardan daha yüksek plazma konsantrasyonları sergilerler. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Farklı kilo kategorileri:
Yetişkinlerde, vücut ağırlığındaki uç noktaların (<50 kg veya >120 kg) rivaroksaban plazma konsantrasyonları üzerinde sadece küçük bir etkisi vardır (%25'ten daha az). Doz ayarlaması gerekli değildir.
Çocuklarda, rivaroksaban vücut ağırlığına göre dozlanır. Yapılan bir analizde, çocuklarda düşük kilo veya obezitenin rivaroksaban maruziyeti üzerinde etkili olduğu görülmemiştir.

Etnik farklılıklar:
Yetişkinlerde, beyaz, Afrikalı-Amerikalı, Latin kökenli, Japon ya da Çinli hastalar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik ile ilgili klinik olarak belirgin etnik farklılıklar gözlenmemiştir.
Yapılan bir analizde, genel pediyatrik popülasyona kıyasla Japon, Çinli veya Asyalı çocuklar arasında rivaroksaban maruziyetinde etnik farklılıklar görülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif karaciğer yetmezliği olan sirozlu yetişkin hastalar (Child Pugh A), rivaroksaban farmakokinetiğinde neredeyse sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılacak kadar minör değişiklikler gösterir (Rivaroksaban EAA'sında ortalamada 1,2 kat artış). Orta derece karaciğer yetmezliği olan siroz hastalarında (Child Pugh B), rivaroksaban ortalama EAA'sı sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak 2,3 kat artmıştır. Serbest ilacın EAA'sı 2,6 kat artmıştır. Bu hastalarda ayrıca orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalara benzer şekilde, rivaroksabanın böbrek eliminasyonu azalmıştır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

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

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

Karaciğer yetmezliği olan çocuklarda klinik veri mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği:
Yetişkinlerde, kreatinin klerensi ölçümü yoluyla değerlendirilen renal fonksiyonda azalmayla korele olarak, rivaroksaban maruziyetinde artış vardır.

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

Hafif, orta ya da ciddi böbrek yetmezliği olan bireylerde, faktör Xa aktivitesinin genel inhibisyonu sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sırasıyla 1,5, 1,9 ve 2 kat artmıştır; PT uzaması benzer şekilde sırasıyla 1,3, 2,2 ve 2,4 kat artmıştır.

Kreatinin klerensi <15 ml/dak olan hastalar için veri bulunmamaktadır.
Plazma proteinlerine bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle rivaroksabanın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

Kreatinin klerensi <15 ml/dak olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Rivaroksaban kreatinin klerensi: 15-29 ml/dak olan ciddi böbrek yetmezliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı <50 mL/dak/1,73 m^2) olan 1 yaş veya daha büyük çocuklarda klinik veri mevcut değildir.

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

Günde bir kez 20 mg'lık doz alan yetişkin DVT hastalarındakine benzer bir maruziyete yol açan vücut ağırlığına göre ayarlanmış rivaroksaban alan akut VTE'li pediatrik hastalarda, doz aralığı boyunca maksimum ve minimum konsantrasyonları gösteren örnekleme zaman aralıklarındaki geometrik ortalama konsantrasyonlar (%90 aralık) Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12 : Dozlama rejimi ve yaşa göre rivaroksaban kararlı durum plazma konsantrasyonlarının (mcg/L) özet istatistikleri (geometrik ortalama (%90 aralık))

Zaman aralıkları								
Günde 1 defa	**N**	**12 - <18 yaş**	**N**	**6 - <12 yaş**				
2,5-4 saat sonra	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 saat sonra	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
Günde 2 defa	**N**	**6 - <12 yaş**	**N**	**2 - <6 yaş**	**N**	**0,5-<2 yaş**		
2,5-4 saat sonra	36	145,4 (46-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 saat sonra	33	26 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
Günde 3 defa	**N**	**2 - <6 yaş**	**N**	**Doğum-<2 yaş**	**N**	**0,5 - <2 yaş**	**N**	**Doğum-<0,5 yaş**
0,5-3 saat sonra	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108 (19,2-320)
7-8 saat sonra	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

n.c. = Hesaplanmadı
Alt ölçüm sınırının (LLOQ) altındaki değerler, istatistiklerin hesaplanması için 1/2 LLOQ ile değiştirilmiştir (LLOQ = 0,5 mcg/L).

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

Pediyatrik popülasyon
Çocuklar ve 18 yaşına kadar adolesanlar için non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi endikasyonunda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Güvenlilik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, genotoksisite, fototoksisite, karsinojenik potansiyel ve jüvenil toksisitenin geleneksel çalışmalara dayalı klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.
Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında gözlemlenen etkiler, temelde rivaroksabanın abartılı farmakodinamik aktivitesinden kaynaklanmıştır. Sıçanlarda, yüksek IgG ve IgA plazma düzeyleri klinik olarak anlamlı maruziyet düzeylerinde görülmüştür.

Sıçanlarda erkek veya dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Hayvan çalışmaları, rivaroksabanın farmakolojik etki şekliyle ilgili üreme toksisitesi göstermiştir (örn. hemorajik komplikasyonlar). Klinik olarak anlamlı plazma konsantrasyonlarında, embriyo-fetal toksisite (implamantasyon sonrası kayıp, gerilemiş/ilerlemiş kemikleşme, karaciğerde çoklu açık renkli noktalar) ve yaygın malformasyonların artan insidansının yanı sıra plasentada değişiklikler gözlenmiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal çalışmalarda, annelere toksik olan dozlarda yavru canlılığında azalma gözlenmiştir.

Rivaroksaban, doğum sonrası 4. günden başlayarak juvenil sıçanlarda 3 ay süreyle test edilmiştir ve periinsüler kanamada doza bağlı olmayan bir artış göstermiştir. Hedef organa özgü toksisite kanıtı görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

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

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü
24 ay

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

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

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Özel bir gereksinim yoktur.
Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
34394 Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/628

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.11.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

24.05.2024