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 beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONAXAN® 15 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rivaroksaban	15 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	25,4 mg
Kroskarmelloz sodyum	4 mg
Sodyum lauril sülfat	0,5 mg

Yardımcı maddelerin listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Film kaplı tablet.
Kırmızı renkli, bir yüzü üçgen ve 15 baskılı, yuvarlak bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

ONAXAN®, 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.

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

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

Pediyatrik popülasyon
ONAXAN®, çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda ve vücut ağırlığı 30 kg ila 50 kg olanlarda, standart antikoagülasyon tedavisinin başlatılmasından sonra, 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 ONAXAN®'ı hemen almalı ve ertesi gün, önerildiği gibi günde bir kez almaya devam etmelidir. Aynı gün içerisinde unutulan dozu telafi etmek için doz alımı ikiye katlanmamalıdır.

Yetişkinlerde DVT, PE tedavisi ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesinde
Akut DVT ve PE başlangıç tedavisi için önerilen doz, ilk üç hafta **günde iki kez** ONAXAN® 15 mg, daha sonra tedavinin devamı ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi için **günde tek doz** ONAXAN® 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 ONAXAN® 10 mg ile uzatılmış tedavide rekürren DVT veya PE geliştirmiş hastalar gibi rekürren DVT veya PE riski yüksek olarak değerlendirilen hastalarda, günde bir kez ONAXAN® 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

Çocuklarda ve adolesanlarda VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi
Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda ONAXAN® tedavisi, parenteral heparinlerle en az 5 günlük başlangıç antikoagülan tedavisinin ardından başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Çocuklar ve adolesanlar için doz, vücut ağırlığına göre hesaplanır.
- 30 ila 50 kg vücut ağırlığı:
Günde bir kez 15 mg rivaroksaban dozu tavsiye edilir. Bu doz, maksimum günlük dozdur.
- 50 kg ve üzeri vücut ağırlığı:
Günde bir kez 20 mg rivaroksaban dozu tavsiye edilir. Bu doz, maksimum günlük dozdur.
Bir çocuğun kilosu takip edilmeli ve doz düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Bunun nedeni, terapötik dozun sürdürüldüğüne emin olmaktır.

Çocuklarda ve adolesanlarda ONAXAN® ile tedaviye en az 3 ay devam edilmelidir. Klinik olarak gerektiğinde tedavi 12 aya kadar uzatılabilir. 3 aydan sonra sürekli tedavinin faydası/riski, potansiyel kanama riskine karşı rekürren tromboz riski göz önüne alınarak bireysel bazda değerlendirilmelidir.

Bir doz kaçırılırsa, kaçırılan doz, yalnızca aynı günde olmak koşuluyla, fark edilir edilmez alınmalıdır. Bu mümkün değilse, hasta dozu atlamalı ve reçete edilen şekilde bir sonraki dozla devam etmelidir. Hasta kaçırılan bir dozu telafi etmek için iki doz almamalıdır.

Uygulama şekli:
ONAXAN® oral yoldan kullanım içindir.
Tabletler yemeklerle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).
Bütün haldeki tabletleri yutamayan hastalar için, ONAXAN® tablet kullanımdan hemen önce ezilip su veya elma püresiyle karıştırılarak oral yoldan alınabilir. Ezilmiş ONAXAN® 15 mg veya 20 mg film kaplı tabletlerin uygulanmasından sonra, dozun hemen ardından yemek yenilmelidir.

Ezilmiş ONAXAN® tablet, sondanın mideye doğru şekilde yerleştirildiği doğrulandıktan sonra, gastrik tüp yoluyla da verilebilir. Ezilmiş tablet, gastrik tüp aracılığıyla az miktarda su içinde uygulanmalı ve ardından tüp su ile yıkanmalıdır. Ezilmiş ONAXAN® 15 mg veya 20 mg film kaplı tabletlerin uygulanmasından sonra, dozun hemen ardından enteral beslenme yapılmalıdır (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 tablet birlikte alınabilir. Hasta ertesi gün tedavisine önerildiği gibi günde iki kez 15 mg tablet ile devam etmelidir.

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

Tedavinin vitamin K antagonistlerinden (VKA) ONAXAN®'a değiştirilmesi
- İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi:
VKA tedavisi durdurulmalı ve INR (Uluslararası normalizasyon oranı) ≤ 3 olduğunda ONAXAN® tedavisine başlanmalıdır.
-Yetişkinlerde DVT ve PE'nin tedavisi ve nüksünün önlenmesi ve pediyatrik hastalarda VTE'nin tedavisi ve nüksün önlenmesi:
VKA tedavisi durdurulmalı ve INR ≤ 2,5 olduğunda ONAXAN® tedavisi başlatılmalıdır.

Hastalar VKA tedavisinden ONAXAN®'a değiştirilirken, ONAXAN® alınmasının ardından INR değerleri yanıltıcı biçimde yükselecektir. INR, ONAXAN®'ın antikoagülan aktivitesini ölçmek için geçerli bir ölçüm değildir ve bu nedenle kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavinin ONAXAN®'tan vitamin K antagonistlerine (VKA) değiştirilmesi
ONAXAN® tedavisinden VKA tedavisine geçiş sırasında yetersiz antikoagülasyon olasılığı mevcuttur. Alternatif herhangi bir antikoagülana geçişte sürekli ve yeterli antikoagülasyon sağlanmalıdır. ONAXAN®'ın INR yükselmesine katkıda bulunabileceğine de dikkat edilmelidir. ONAXAN®'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 ONAXAN® ve hem de VKA kullanırken INR ONAXAN®'ın bir sonraki dozundan önce test edilmeli ancak önceki dozdan sonra 24 saatten önce test edilmemelidir. ONAXAN®'ın kesilmesinin ardından son dozdan 24 saat sonra INR testi güvenilir biçimde yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik hastalar:
ONAXAN®'dan VKA'ya dönülen çocukların ONAXAN®'ı ilk VKA dozundan sonra 48 saat süreyle kullanmaya devam etmesi gerekir. 2 günlük eş zamanlı uygulamanın ardından, bir sonraki planlanan ONAXAN® dozundan önce bir INR'ye ulaşılmalıdır. ONAXAN® ve VKA'nın eş zamanlı uygulamasının, INR ≥ 2 olana kadar sürdürülmesi tavsiye edilir. ONAXAN® kesildikten sonra, INR testi son dozdan 24 saat sonra güvenle yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavinin parenteral antikoagülanlardan ONAXAN®'a değiştirilmesi
Halihazırda parenteral bir antikoagülan ile tedavi edilmekte olan yetişkin ve pediyatrik hastalarda, parenteral antikoagülan kesilir ve ONAXAN® 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 ONAXAN®'dan parenteral antikoagülanlara değiştirilmesi
ONAXAN® kesilmeli ve ilk parenteral antikoagülan dozu, bir sonraki ONAXAN® dozunun alınacağı zamanda uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:
Yetişkinlerde
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, ONAXAN® bu hasta popülasyonunda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi <15 mL/dak olan hastalarda ONAXAN® kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 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'dan, günde tek doz 15 mg'a olacak şekilde doz azaltılması düşünülmelidir. 15 mg dozun kullanımına yönelik öneri farmakokinetik modellemesine dayanmakta olup, bu klinik ortamda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 5.1 ve Bölüm 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 ONAXAN® uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon
- Hafif böbrek yetmezliği olan çocuklar ve adolesanlar (glomerüler filtrasyon hızı 50 - ≤ 80 mL/dak/1,73 m^2): erişkin ve pediyatrik hastalardan alınan verilere göre, doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).
- Orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği olan çocuklar ve adolesanlar (glomerüler filtrasyon hızı < 50 mL/dak/1,73 m^2): klinik veri mevcut olmadığı için ONAXAN® tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
ONAXAN®, Child Pugh B ve C derecesinde sirozu olan hastalar dahil olmak üzere koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.2).
Karaciğer yetmezliği olan çocuklarda klinik veri bulunmamaktadır.

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).

Pediyatrik popülasyon:
Rivaroksabanın güvenlilik ve etkililiği non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inmenin ve sistemik embolizmin endikasyon önlenmesinde 0 ile 18 yaş arası çocuklarda belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, 18 yaşından küçüklerde VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesinden başka endikasyonlarda ONAXAN® kullanımı önerilmemektedir.

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

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

30 kg ila 50 kg ağırlığında çocuklar ve adolesanlar

ONAXAN® oral yoldan kullanılır.
Hastaya tableti sıvıyla yutması tavsiye edilmelidir. Yemeklerle birlikte de alınabilir (bkz. bölüm 5.2). Tabletler yaklaşık olarak 24 saat arayla alınmalıdır.

Hasta dozu hemen tükürür veya dozu aldıktan sonra 30 dakika içinde kusarsa, yeni bir doz verilmelidir. Ancak, hasta dozu almasından 30 dakikadan fazla süre geçtikten sonra kusarsa, doz yeniden verilmemeli ve bir sonraki doz planlanan şekilde alınmalıdır.

Tablet, bir tablet dozunu bölme amacıyla ikiye bölünmemelidir.

Tüm tabletleri yutamayan hastalarda, rivaroksaban oral süspansiyonluk granüller kullanılmalıdır. Oral süspansiyon o anda mevcut değilse, ONAXAN® 15 mg veya 20 mg dozları reçete edilirse, bunlar, kullanımdan ve oral yoldan uygulamadan hemen önce 15 mg veya 20 mg tablet ezilerek ve suyla ya da elma püresiyle karıştırılarak elde edilebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Ezilmiş ONAXAN® tablet bir nazogastrik veya gastrik besleme tüpü vasıtasıyla az miktarda suyla uygulanabilir.

ONAXAN® uygulanmadan önce tüpün mideye yerleştiği doğrulanmalıdır. Mideye distal konumda ONAXAN® uygulamasından kaçınılmalıdır. Uygulamadan sonra, besleme tüpü suyla yıkanmalıdır. Bunun ardından da hemen nazogastrik veya gastrik beslemenin yapılması gerekir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

ONAXAN® 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 laktasyon 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, ONAXAN® alan hastaların kanama belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmesi gerekmektedir. Kanama riskinin arttığı durumlarda dikkatle kullanılması tavsiye edilmektedir. Ciddi kanama meydana gelirse ONAXAN® 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 ONAXAN® 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 durumlarda, kalibre edilmiş kantitatif bir anti-faktör Xa testi ile ölçülen rivaroksaban

seviyeleri ile sağlanan rivaroksaban maruziyeti bilgisi faydalı olabilir (bkz. Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Bir SSS enfeksiyonu olan, serebral ven ve sinüs trombozu bulunan çocuklarla ilgili sınırlı veri mevcuttur. Rivaroksabanla tedavi öncesinde ve sırasında kanama riski dikkatlice değerlendirilmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda (kreatinin klirensi < 30 mL/dak) rivaroksaban plazma düzeyleri, kanama riskinde artışa yol açabilecek şekilde anlamlı derecede (ortalama 1.6 kat) yükselebilir. ONAXAN®, kreatinin klirensi: 15-29 mL/dak olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi <15 mL/dak olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Rivaroksaban'ın plazma konsantrasyonlarını artıran diğer ilaçları eş zamanlı olarak alan böbrek yetmezliği olan hastalarda ONAXAN® dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Klinik veriler mevcut olmadığı için, ONAXAN®, orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği olan (glomerüler filtrasyon hızı < 50 mL/dak/1,73 m^2) çocuklar ve adolesanlarda tavsiye edilmemektedir.

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 ONAXAN® 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 artırabilir (ortalama 2,6 kat); bu da kanama riskinde artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5). Güçlü CYP 3A4 ve P-gp inhibitörleriyle eş zamanlı sistemik tedavi gören çocuklarda klinik veri mevcut mevcut değildir.

Hastalar, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'lar), asetilsalisilik asit (ASA), trombosit agregasyon inhibitörleri veya seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin norepinefrin gerialım 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 ONAXAN® ile tedavi önerilmemektedir.

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

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 Bölüm 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, ONAXAN® bu gibi klinik durumlarda fraksiyone olmayan (standart) heparine alternatif olarak önerilmemektedir.

Spinal/epidural anestezi veya ponksiyon:
Tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antitrombotik ajanlarla tedavi gören hastalarda, nöraksiyal anestezi (spinal/epidural anestezi) ya da spinal/epidural ponksiyon uygulandığında, uzun dönemli veya kalıcı paralizi ile sonuçlanabilecek epidural ya da spinal 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 15 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, ve bir tanı prosedürünün aciliyet durumuna göre değerlendirilmelidir.

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 tedavisi sırasında nöraksiyel kateterin yerleştirilme veya çıkarılma zamanına ilişkin veri bulunmamaktadır. Rivaroksaban kesilmeli ve kısa etkili bir parenteral antikoagülan kullanılması düşünülmelidir.

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

ONAXAN®, 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).

Geriyatrik popülasyon:
İlerleyen yaşta hemorajik risk artabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Dermatolojik reaksiyonlar:
Rivaroksaban kullanımıyla ilişkili olarak pazarlama sonrası gözetim sırasında Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz ve DRESS sendromu dahil olmak üzere, ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). 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:
ONAXAN® laktoz içerir. Nadir kalıtımsal laktoz ya da galaktoz intoleransı (Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
Bu ilaç film kaplı tablet başına 1 mmol'den (23 miligram) daha az sodyum içerir, yani esasen "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pediyatrik popülasyondaki etkileşimlerin ölçüsü bilinmemektedir. Yetişkinlerde elde edilen ve aşağıda belirtilen etkileşim verileri ile Bölüm 4.4'teki uyarılar, pediyatrik popülasyon için 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 C_{maks}'ında 1,7 kat / 1,6 kat artışa yol açmıştır. Bu nedenle, ONAXAN®'ın 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 artırması beklenmektedir. Örneğin güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve orta derecede bir P-gp inhibitörü olarak kabul edilen klaritromisin (günde iki kez 500 mg), ortalama rivaroksaban EAA'sında 1,5 kat ve C_{maks}'ında 1,4 kat artışa yol açar. Klaritromisin ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda 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 C_{maks}'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 C_{maks}'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 C_{maks}'ında 1,6 kat artışa yol açmıştır. Eritromisin böbrek yetmezliğine 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 C_{maks} 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.

<u>Antikoagülanlar:</u>
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 Bölüm 4.4).

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

Klopidogrel (300 mg yükleme dozu, ardından 75 mg idame dozu) rivaroksaban 15 mg ile farmakokinetik bir etkileşim göstermez, ancak hastaların bir alt grubunda kanama zamanında trombosit agregasyonu, P-selektin ya da GPIIb / IIIa reseptör seviyesi ile korelasyon göstermeyen 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 artırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

SSRI'lar/SNRI'lar:
Diğer antikoagülanlarda olduğu gibi, trombositler üzerindeki bildirilmiş etkileri nedeniyle SSRI veya SNRI'ların eş zamanlı kullanımı durumunda hastaların kanama riskinin 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 rivaroksaban'dan (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 etkilenmemektedir. 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 bulguları 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:
Rivaroksaban'ın etki mekanizmasına uygun olarak beklendiği üzere, pıhtılaşma parametresi testleri (ör. PTZ, aPTT, Hep Test®) etkilenmektedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

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

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda 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 ONAXAN® 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. ONAXAN® emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ONAXAN® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ONAXAN® 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

ONAXAN®'ın araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde önemsiz bir etkisi vardır. Senkop (sıklık: yaygın olmayan) ve baş dönmesi (sıklık: yaygın) gibi advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu advers reaksiyonların görüldüğü hastalar araç ya da makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

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

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

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

Endikasyon	Hasta sayısı*	Toplam günlük doz	Maksimum tedavi
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 antikoagülan tedavisinin başlatılmasının ardından yenidoğanlarda ve 18 yaş altındaki çocuklarda VTE tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi	329	Günde bir kez 20 mg rivaroksaban ile DVT ve PE için tedavi gören erişkinlerde gözlemlenene benzer maruziyete ulaşmak 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 veya	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 erişkin 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 antikoagülan tedavisinin başlatılmasının ardından yenidoğanlarda ve 18 yaş altındaki 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 toplamasına seçici bir yaklaşım uygulanmıştır
# VOYAGER PAD çalışmasından

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

Erişkin 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) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

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

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

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

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

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
Yaygın: Ekstremite ağrısı[A]
Yaygın olmayan: Hemartroz
Seyrek: Kas içine kanama
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 (malezi dahil)
Seyrek: Lokalize ödem[A]

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

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

[A]: Elektif kalça veya diz protezi replasman cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda VTE'nin önlenmesinde gözlenmiştir.
[B]: <55 yaş kadınlarda çok yaygın olarak DVT, PE tedavisi ve nüksün önlenmesinde gözlenmiştir.
[C]: AKS sonrası (perkütan koroner girişimin ardından) hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesinde yaygın olmayan olarak gözlenmiştir.
*Seçilen faz III çalışmalarında, advers olay toplamasına önceden belirlenmiş bir seçici yaklaşım uygulanmıştır. Bu çalışmaların analizinden sonra advers reaksiyonların insidansı artmamış ve yeni advers ilaç reaksiyonu saptanmamıştır.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı
Farmakolojik etki mekanizmasına bağlı olarak, ONAXAN® 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). Menstrüel kanama şiddetlenebilir ve/veya süresi uzayabilir.

Hemorajik komplikasyonlar güçsüzlük, solukluk, baş dönmesi, baş ağrısı ya da açıklanamayan şişlikler, dispne ve açıklanamayan şok olarak görülebilir. Bazı olgularda, aneminin bir sonucu olarak göğüs ağrısı veya angina pektoris gibi kardiyak iskemi semptomları gözlenmiştir.

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

Pediyatrik popülasyon
VTE tedavisi ve VTE tekrarının önlenmesi

Çocuklar ve adolesanlarda güvenlilik değerlendirmesi, 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarla yapılan iki faz II ve bir faz III açık etiketli aktif kontrollü çalışmadan alınan güvenlilik verilerine dayanmaktadır. Güvenlilik bulguları, çeşitli pediyatrik yaş gruplarında rivaroksaban ve karşılaştırma ürünü arasında genellikle benzerdir. Genel olarak, değerlendirme az hasta sayısıyla sınırlı olmasına rağmen, rivaroksabanla tedavi gören 412 çocuk ve adolesandaki güvenlilik profili, erişkin popülasyonunda gözlemlenene benzerdir ve yaş alt grupları arasında tutarlıdır.

Pediyatrik hastalarda, baş ağrısı (çok yaygın, % 16,7), ateş (çok yaygın, % 11,7) epistaksis (çok yaygın, % 11,2), kusma (çok yaygın, % 10,7), taşikardi (yaygın, % 1,5), bilirubin artışı (yaygın, % 1,5) ve konjuge bilirubinde artış (yaygın değil, % 0,7) erişkinlere kıyasla daha fazla rapor edilmiştir. Erişkin popülasyonuyla tutarlı olarak, menoraji, menarştan sonra kadın adolesanların % 6,6'sında (yaygın) gözlemlenmiştir. Erişkin popülasyonunda pazarlama sonrası deneyimde gözlemlendiği üzere trombositopeni, pediyatrik klinik çalışmalarda yaygındır (% 4,6). Pediyatrik hastalarda advers ilaç reaksiyonları temel olarak hafif ila orta şiddettedir.

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 nadir doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda, hasta kanama komplikasyonlarına veya diğer advers reaksiyonlara karşı dikkatlice gözlemlenmelidir (bkz. "Kanama tedavisi" bölümü). Çocuklara ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Sınırlı emilimi nedeniyle, yetişkinlerde 50 mg rivaroksaban veya üzerindeki supraterapötik dozlarda ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artış olmayan bir tavan etkisi beklenmektedir; ancak çocuklarda supraterapötik dozlara ilişkin veri mevcut değildir.

Yetişkinlerde rivaroksabanın farmakodinamik etkisini antagonize eden spesifik bir geri dönüştürücü ajan (andeksanet alfa) bulunmaktadır, ancak çocuklarda bulunmaz (detaylı bilgi için bkz. bu preparata ait Kısa Ürün Bilgisi). Rivaroksaban doz aşımı durumunda emilimi azaltmak için aktif kömür kullanımı düşünülebilir.

Kanamanın yönetimi:
Yetişkinlerde rivaroksaban kullanan bir hastada kanama komplikasyonu meydana gelirse, bir sonraki rivaroksaban uygulaması geciktirilmeli ya da tedavi uygun şekilde sonlandırılmalıdır. Rivaroksabanın yarılanma ömrü yaklaşık 5-13 saattir. Çocuklarda popFK modelleme yaklaşımları kullanılarak tahmin edilen 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 geri dönüştürücü ajan kullanımı düşünülmelidir. Ancak, rivaroksaban kullanan yetişkinler 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 kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. Rivaroksaban alan kişilerde, sistemik hemostatik desmopresinin kullanımıyla ilgili olarak fayda açısından bilimsel gerekçe veya deneyim bulunmamaktadır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle rivaroksabanın diyaliz edilebilmesi beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, direkt faktör Xa inhibitörleri
ATC kodu: B01AF01

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

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

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

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

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

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde (n=22) rivaroksabanın farmakodinamik özelliklerinin geri çevrilmesine ilişkin bir klinik farmakoloji çalışmasında, 3 faktörlü bir PCC (II, IX ve X Faktörleri) ve 4 faktörlü bir PCC (II, VII, IX ve X Faktörleri) olmak üzere iki farklı PCC tipinin tek dozlarının (50 IU/kg) etkileri değerlendirilmiştir. 3 faktörlü PCC, ortalama Neoplastin PT değerlerini 30 dakika içinde yaklaşık 1 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 tayini (kalibre edilmiş bir kantitatif test ile), çocuklarda plazma konsantrasyonlarına yakın bir korelasyon göstermektedir. Anti-Xa ile plazma konsantrasyonları arasındaki korelasyon, 1'e yakın bir eğimle doğrusaldır. Karşılık gelen plazma konsantrasyonlarına kıyasla daha yüksek veya daha düşük anti-Xa değerleriyle bireysel tutarsızlıklar görülebilir. Rivaroksaban ile klinik tedavi sırasında koagülasyon parametrelerinin rutin takibine gerek yoktur. Ancak, klinik olarak endike edilmişse, rivaroksaban konsantrasyonları kalibre edilmiş kantitatif anti-Faktör Xa testleriyle ölçülebilir (bkz. Bölüm 5.2). Çocuklarda rivaroksabanın plazma konsantrasyonlarının miktar tayinini yapmak için anti-Xa testi kullanıldığında, kantifikasyonların alt limiti düşünülmelidir.

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 klirensi: 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 GA, 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 GA, 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'te 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 GA, 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 atriyal 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 CI) 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 atriyal 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	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Majör kanama olayları	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Kanamaya bağlı ölüm*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritik organ kanaması*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
İntrakranial kanama*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Hemoglobin düşüşü*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
≥2 ünite paketlenmiş kırmızı kan hücresi veya tam kan transfüzyonu*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Non-majör klinik olarak anlamlı kanama olayları	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345

Tüm nedenlere bağlı mortalite	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a)Tedavi altındaki güvenlilik popülasyonu
*nominal olarak anlamlı

Faz III ROCKET AF çalışmasına ek olarak, merkezi sonuç kararı ile tromboembolik olayları ve majör kanamayı içeren prospektif, tek kollu, ruhsatlandırma sonrası, girişimsel olmayan, açık etiketli, kohort çalışması (XANTUS) yürütülmüştür. Non-valvüler atriyal 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 gelmiştir.

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 GA 0,21-2,67; güvenlilik popülasyonu). Bu keşif amaçlı

(exploratory) çalışma kardiyoversiyon ortamında rivaroksaban ve VKA tedavi grupları arasında benzer etkililik ve güvenlilik göstermiştir.

Perkütan koroner girişim (PKG) sırasında stent yerleştirilen non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalar:

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

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

Birincil güvenlilik son noktası olan klinik olarak anlamlı kanama olayları, grup 1, grup 2 ve grup 3'te sırasıyla 109 (% 15,7), 117 (% 16,6) ve 167 (% 24) 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 3449 akut DVT hastası, DVT tedavisi ile rekürren DVT ve PE önlenmesi için çalışılmıştır (semptomatik PE gösteren hastalar bu çalışmanın dışında tutulmuştur). Tedavi süresi araştırıcının klinik yargısına göre 3, 6 veya 12 aya kadar sürmüştür. Akut DVT için başlangıçtaki 3 haftalık tedavide 15 mg rivaroksaban günde iki kez uygulanmıştır. Ardından günde tek doz 20 mg rivaroksaban kullanılmıştır.

Einstein PE çalışmasında 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 1197 hasta rekürren DVT ve PE önlenmesi için çalışılmıştır. 6 ila 12 aylık DVT tedavi süresini tamamlamış hastalarda, araştırıcının klinik yargısına göre ilave 6 veya 12 ay daha tedavi sürdürülmüştür. Rivaroksaban 20 mg günde tek doz rejimi plasebo ile karşılaştırılmıştır.

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

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

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

Einstein DVT çalışmasında (bkz. Tablo 5) rivaroksabanın birincil etkililik neticesi için en az enoksaparin/VKA kadar etkili olduğu gösterilmiştir (p<0,0001 (eşdeğerlik testi); tehlike oranı: 0,680 (0,443 – 1,042), p=0,076 (üstünlük testi)). Önceden belirtilen net klinik faydanın (primer etkililik sonucu artı majör kanama olayları) 0,67 tehlike oranıyla birlikte ((% 95 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'tür 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 3449 hasta**	
Tedavi Dozu ve Süresi	**Rivaroksaban[a] 3, 6 ya da 12 ay N=1731**	**Enoksaparin/VKA[b] 3, 6 ya da 12 ay N=1718**
Semptomatik rekürren VTE*	36 (%2,1)	51 (%3)
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'lık Hedef INR Aralığında Süre) seviyesi ve rekürren VTE insidansı arasında açık bir ilişki bulunmamıştır (etkileşim için p=0,082). Merkeze göre en yüksek üçte birlik dilim içinde, varfarin karşısında rivaroksaban ile HR 0,642 olmuştur (% 95 GA: 0,277-1,484).
Primer güvenlilik sonucu için insidans oranları (majör veya klinik olarak anlamlı non-majör kanama olayları), rivaroksaban tedavi grubunda (% 10,3 (249/2412)) enoksaparin/VKA tedavi grubuna (% 11,4 (274/2405)) göre biraz daha düşük olmuştur.

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

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

Çalışma popülasyonu	**Akut semptomatik pulmoner embolizmi olan 4832 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 3,6 ve 12 ay N=2419**	**Enoksaparin/ VKA[b] 3,6 ya da 12 ay N=2413**
Semptomatik rekürren VTE*	50 (%2,1)	44 (%1,8)
Semptomatik rekürren PE*	23 (%1)	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 belirtilmiş 2'lık bir HR'ye eşit etkinlik); HR: 1,123 (0,749 -1,684)

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

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

Çalışma popülasyonu	**Akut semptomatik derin ven trombozu ya da pulmoner embolizmi olan 8281 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 3,6 ve 12 ay N=4150**	**Enoksaparin/ VKA[b] 3,6 ya da 12 ay N=4131**
Semptomatik rekürren VTE*	86 (%2,1)	95 (%2,3)
Semptomatik rekürren PE	43 (%1)	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 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 1197 hasta**	
Tedavi dozu ve süresi	**Rivaroksaban[a] 6 veya 12 ay N =602**	**Plasebo 6 veya 12 ay N =594**
Semptomatik rekürren VTE*	8 (%1,3)	42 (%7,1)
Semptomatik rekürren PE	2 (%0,3)	13 (%2,2)
Semptomatik rekürren DVT	5 (%0,8)	31 (%5,2)
Ölümcül PE/PE ölüm	1 (%0,2)	1 (%0,2)
Majör kanama olayları	4 (%0,7)	0 (%0,0)
Klinik olarak anlamlı non-majör kanama	32 (%5,4)	7 (%1,2)

a) Günde bir kez 20 mg rivaroksaban

* p <0,0001 (üstünlük); HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

Çalışma popülasyonu	**Rekürren venöz tromboembolizmin sürekli önlenmesi için 3396 hasta**		
Tedavi dozu	**Günde bir kez Rivaroksaban 20 mg N =1107**	**Günde bir kez Rivaroksaban 10 mg N =1127**	**Günde bir kez ASA 100 mg N=1131**

Tedavi süresi medyanı [çeyrekler arası aralık]	349 [189-362] gün	353 [190-362] gün	350 [186-362] gün
Semptomatik rekürren VTE	17 (%1,5)*	13 (%1,2)**	50 (%4,4)
Semptomatik rekürren PE	6 (%0,5)	6 (%0,5)	19 (%1,7)
Semptomatik rekürren DVT	9 (%0,8)	8 (%0,7)	30 (%2,7)
Ölümcül PE/PE dışlanamayan ölüm PE/ölüm	2 (%0,2)	0 (%0)	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-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 5142 hasta, klinik uygulamada bakım standardı antikoagülasyon tedavisine kıyasla rivaroksabanın uzun süreli güvenliliğinin araştırılması için kaydolmuştur. Rivaroksabanın majör kanama, rekürren VTE ve tüm sebeplerden mortalite oranları sırasıyla % 0,7, % 1,4 ve % 0,5'tir. Yaş, kanser ve böbrek yetmezliği dahil hasta başlangıç özelliklerinde farklılıklar mevcuttur. Ölçülmüş başlangıç farklılıklarına göre ayarlama yapmak için önceden belirlenmiş eğilim puanı katmanlı

analiz kullanılmıştır, ancak buna rağmen geri kalan etki karışımı sonuçları etkileyebilir. Majör kanama, rekürren VTE ve tüm sebeplerden mortalite için rivaroksaban ile bakım standardının karşılaştırıldığı ayarlanmış HR sırasıyla 0,77 (% 95 GA 0,40-1,50), 0,91 (% 95 GA 0,54-1,54) ve 0,51 (% 95 GA 0,24-1,07) olmuştur. Klinik uygulamadaki bu sonuçlar bu endikasyondaki belirlenmiş güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Dört ülkeden kanser öyküsü olmayan 40.000'den fazla hastada ruhsatlandırma sonrası, girişimsel olmayan bir çalışmada, DVT ve PE'nin tedavisi veya önlenmesi için 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 0,89 (% 95 GA 0,67 - 1,17), gastrointestinal kanama için 0,44 (% 95 GA 0,26 - 0,74), ürogenital kanama için 0.44 (% 95 GA 0.26 - 0.74) ve diğer kanamalar için 0,41 (% 95 GA 0,31 - 0,54) arasında değişmektedir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda VTE'nin tedavisi ve VTE nüksünün önlenmesi
Doğrulanmış akut VTE'si olan, 528'i rivaroksaban alan toplam 727 çocuk, altı açık etiketli, çok merkezli pediyatrik çalışmada araştırılmıştır. Doğumdan 18 yaş altına kadar hastalarda vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozlar, faz III çalışmasında doğrulandığı üzere, günde bir kez 20 mg rivaroksabanla tedavi edilen erişkin DVT hastalarında gözlemlenene benzer rivaroksaban maruziyetine yol açmıştır (Bölüm 5.2).

EINSTEIN Junior faz III çalışması, doğrulanmış akut VTE'si olan 500 pediyatrik hastayla (doğum ile < 18 yaş arası) yapılan randomize, aktif kontrollü, açık etiketli çok merkezli bir klinik çalışmadır. Yaşları 12 ile < 18 arasında değişen 276 çocuk, 6 ile < 12 arasında değişen 101 çocuk, 2 ile < 6 arasında değişen 69 çocuk ve < 2 yaşında 54 çocuk bulunmaktadır.

İndeks VTE; santral venöz kateter ile bağlantılı VTE (SVK-VTE), serebral ven ve sinüs trombozu (SVST) veya DVT ve PE'yi içeren diğer hepsi (SVK-VTE-dışı) olarak sınıflandırılmıştır. İndeks trombozunun en yaygın prezantasyonu; 12 ile < 18 yaş aralığındaki çocuklar için 211 (%76,4) çocukta SVK-VTE-dışı, 6 ile < 12 yaş ve 2 ile < 6 yaş aralığındaki çocuklar için sırasıyla 48 (% 47,5) çocukta ve 35 (% 50,7) çocukta SVST ve < 2 yaşındaki çocuklar için 37 (% 68,5) çocukta SVK-VTE'dir.
VTE, 438 (% 87,6) çocukta persistan, geçici veya hem persistan hem de geçici risk faktörleriyle şiddetlenmiştir.

Hastalar, en az 5 gün boyunca UFH, LMWH veya fondaparinuksun terapötik dozlarıyla başlangıç tedavisi almış ve 3 aylık (SVK-VTE'li 2 yaş altı çocuklar için 1 ay) bir ana çalışma tedavisi süresi boyunca vücut ağırlığına göre ayarlanmış rivaroksaban dozları veya

karşılaştırma grubu (heparinler, VKA) alacak şekilde 2:1 olarak randomize edilmiştir. Ana çalışma tedavisi süresinin sonunda, klinik olarak uygulanabilir olması durumunda, başlangıçta elde edilmiş olan tanı amaçlı görüntüleme testi tekrarlanmıştır. Bu noktada çalışma tedavisi durdurulabilmiş veya Araştırmacının inisiyatifine bağlı olarak toplamda 12 aya kadar (SVK-VTE'li 2 yaş altı çocuklar için 3 aya kadar) sürdürülebilmiştir.

Primer etkililik sonucu, semptomatik reküran VTE'dir. Primer güvenlilik sonucu, majör kanama ve klinik olarak ilgili majör olmayan kanama (CRNMB) bileşimidir. Tüm etkililik ve güvenlilik sonuçlarına, tedavi ataması için körleştirilmiş bağımsız bir komite tarafından merkezi olarak karar verilmiştir. Etkilik ve güvenlilik sonuçları, aşağıda Tablo 10 ve 11'de gösterilmektedir.

Rekürren VTE'ler, rivaroksaban grubunda 335 hastanın 4'ünde ve karşılaştırma grubunda 165 hastanın 5'inde meydana gelmiştir. Majör kanama ve CRNMB bileşimi, rivaroksaban ile tedavi gören 329 hastadan 10'unda (% 3) ve karşılaştırma ürünü ile tedavi gören 162 hastanın 3'ünde (% 1,9) bildirilmiştir. Net klinik fayda (semptomatik rekürren VTE + majör kanama olayları), rivaroksaban grubunda 335 hastanın 4'ünde ve karşılaştırma grubunda 165 hastanın 7'sinde bildirilmiştir. Tekrar görüntülemede trombüs yükünün normalleşmesi, rivaroksaban tedavisiyle 335 hastanın 128'inde ve karşılaştırma grubunda 165 hastanın 43'ünde meydana gelmiştir. Bu bulgular genellikle yaş grupları arasında benzerdir. Rivaroksaban grubunda herhangi bir tedavi kaynaklı kanama geçiren 119 (% 36,2) çocuk bulunurken, karşılaştırma grubunda 45 (% 27,8) çocuk bunu yaşamıştır.

Tablo 10: Ana tedavi süresi sonundaki etkililik sonuçları

Olay	**Rivaroksaban (N=335*)**	**Komparatör (N=165*)**
Rekürren VTE (primer etkililik sonucu)	4 (% 1,2,% 95 CI % 0,4 - % 3)	5 (% 3, % 95 CI % 1,2 - % 6,6)
Bileşik:Semptomatik tekrarlayan VTE + tekrarlanan görüntülemede asemptomatik bozulma	5 (% 1,5, % 95 CI % 0,6 - % 3,4)	6 (% 3,6, % 95 CI % 1,6 - % 7,6)
Bileşik:Semptomatik tekrarlayan VTE + asemptomatik bozulma+tekrar görüntülemede değişiklik yok	21 (% 63, % 95 CI % 4 - % 9,2)	19 (% 11,5, % 95 CI % 7,3 - % 17,4)
Tekrar görüntülemede normalleşme	128 (% 38,2, % 95 CI % 33 - % 43,5)	43 (% 26,1, % 95 CI % 19,8 - % 33)
Bileşik Semptomatik tekrarlayan VTE + majör kanama (net klinik fayda)	4 (% 1,2 - % 95 CI % 0,4 - %3)	7 (% 4,2, % 95 CI % 2 - % 8,4)

Ölümcül veya ölümcül olmayan pulmoner emboli	1 (% 0,3, % 95 CI % 0 - % 1,6)	1 (% 0,6, % 95 CI % 0 - % 3,1)

*FAS = tam analiz seti, randomize edilen tüm çocuklar

Tablo 11: Ana tedavi süresi sonundaki güvenlilik sonuçları

	Rivaroksaban (N=329*)	**Komparatör (N=162*)**
Kompozit: Majör kanama + CRNMB (primer güvenlilik sonucu)	10 (%3,0, %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)
Tedaviyle ortaya çıkan kanamalar	119 (%36,2)	45 (%27,8)

* SAF = güvenlilik analizi seti, randomize edilen ve en az 1 doz çalışma ilacı alan tüm çocuklar

Rivaroksabanın etkililik ve güvenlilik profili, pediyatrik VTE popülasyonu ile DVT/PE erişkin popülasyonu arasında benzerdir.

Yüksek risk taşıyan üçlü pozitif antifosfolipid antikor sendromlu hastalar

Araştırmacı tarafından desteklenen randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada körlenmiş sonlanım noktası karar verme yaklaşımı kullanılarak tromboz öyküsü ile antifosfolipid antikor sendromu tanısı olan ve tromboembolik olaylar bakımından yüksek risk taşıyan (lupus antikoagülanı, 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 klirensi < 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Aşağıdaki bilgiler, yetişkinlerden elde edilen verilere dayanmaktadır.

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

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

Emilim miktarının azalması nedeniyle 20 mg tablet için oral biyoyararlanım açlık koşulunda % 66 olarak saptanmıştır. Rivaroksaban 20 mg tablet gıdalarla birlikte alındığında açlık koşulları altında alınan tabletle kıyaslandığında ortalama EAA değerinin % 39 arttığı gözlenmiştir ve bu da neredeyse tam emilim ve yüksek oral biyoyararlanımı göstermektedir. ONAXAN® 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 ilaç serbest bırakılmasının gastrointestinal kanalın hangi bölgesinde gerçekleştiğine bağlıdır. Rivaroksaban granülü ince bağırsak proksimalinde serbest bırakıldığında EAA ve C_{maks} bakımından tablete kıyasla emilimde % 29 ve % 56 azalma olduğu bildirilmiştir. İlaç salınımı ince bağırsak distalinde veya çıkan kolonda gerçekleştiğinde maruziyet daha da azalmaktadır. Rivaroksabanın midenin distaline uygulanmasından kaçınılmalıdır, bu durum emilimin ve buna bağlı olarak ilaç maruziyetinin azalmasına neden olabilir.

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

Rivaroksabanın öngörülebilen, dozla orantılı farmakokinetik profili dikkate alındığında, bu çalışmada elde edilen biyoyararlanım bulgularının daha düşük rivaroksaban dozları için de geçerli olma ihtimali bulunmaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklara güvenilir doz verildiğinden emin olmak için, çocuklar rivaroksaban tableti ve oral süspansiyonu, beslenme veya gıda alımı sırasında veya hemen sonrasında ve normal sıvı miktarıyla almıştır. Erişkinlerde olduğu gibi, rivaroksaban, çocuklarda tablet veya oral süspansiyon formülasyonu için granüller olarak oral uygulamadan sonra hızla emilmiştir. Tablet ve oral süspansiyon formülasyonu için granüller arasında emilim hızı veya emilim miktarı bakımından fark olmamıştır. Çocuklara intravenöz uygulamanın ardından FK verileri elde edilememiştir, bu yüzden rivaroksabanın mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir. Artan dozlarda (mg/kg vücut ağırlığı cinsinden) bağıl biyoyararlanımda bir azalma görülmüş olup, bu durum, gıdalarla birlikte alındığında dahi daha yüksek dozlar için emilim sınırlamalarına işaret etmektedir. ONAXAN®15 mg tabletler, besleme sırasında veya gıdalarla birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

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

Pediyatrik popülasyon
Çocuklara özel rivaroksaban plazma proteini bağlanmasına ilişkin veriler mevcut değildir. Rivaroksabanın çocuklara intravenöz uygulamasından sonraki FK verileri mevcut değildir. Rivaroksabanın oral uygulamasından sonra çocuklarda (yaş aralığı 0 ila < 18) popülasyon FK modellemesi yoluyla tahmin edilen Vss, vücut ağırlığına bağlıdır ve 82,8 kg'lık bir vücut ağırlığına sahip gönüllü için 113 L ortalamasıyla, bir allometrik işlevle açıklanabilir.

Biyotransformasyon:
Yetişkinlerde uygulanan rivaroksaban dozunun yaklaşık 2/3'ü metabolik degradasyona uğrar.

Eliminasyon:
Degradasyona uğrayan kısmın yarısı renal, diğer yarısı da fekal yoldan elimine edilir. Uygulanan dozun kalan 1/3'ü, başlıca aktif renal sekresyon yoluyla olmak üzere, direkt renal ekskresyona uğrar ve idrarda değişmemiş aktif etkin madde şeklinde bulunur.

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

Değişmemiş rivaroksaban insan plazmasındaki en önemli bileşiktir, dolaşımda majör ya da aktif metaboliti bulunmaz. Yaklaşık 10 L/saat'lik sistemik klirensi ile rivaroksaban düşük klerensli bir ilaç olarak sınıflandırılabilir. 1 mg dozun intravenöz 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 özel metabolizma verisi mevcut değildir. Rivaroksabanın çocuklara intravenöz uygulamasından sonraki FK verileri mevcut değildir. Rivaroksabanın oral uygulamasından sonra çocuklarda (yaş aralığı 0 ila < 18) popülasyon FK modellemesi yoluyla tahmin edilen CL, vücut ağırlığına bağlıdır ve 82,8 kg'lık bir vücut ağırlığına sahip gönüllü için 8 L/sa ortalamasıyla, bir allometrik işlevle açıklanabilir. Popülasyon FK modellemesi yoluyla tahmin edilen dispozisyon yarılanma ömürleri (t1/2) için geometrik ortalama değerleri, yaş azaldıkça düşmektedir ve adolesanlarda 4,2 saatten 2-12 yaş aralığındaki çocuklarda yaklaşık 3 saate, 0,5 - <2 yaş aralığındaki çocuklarda 1,9 saate ve 0,5 yaş altındaki çocuklarda 1,6 saate kadar değişiklik göstermiştir.

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 tablet doz oransallığı göstermiştir. Daha yüksek dozlarda rivaroksaban, düşük

biyoyararlanım ile çözünmeyle sınırlı absorpsiyon ve yüksek dozla azalan absorpsiyon oranı sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

Cinsiyet
Yetişkinlerde erkek ve kadın hastalar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerde klinik olarak belirgin farklılıklar yoktur. Keşif amaçlı bir analiz, erkek ve kız çocuklar arasında rivaroksaban maruziyeti bakımından ilgili farklılıklar ortaya koymamıştır.

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 dozu vücut ağırlığına göre verilmektedir. Keşif amaçlı bir analiz, aşırı zayıf veya obez olmanın, çocuklarda rivaroksaban maruziyeti üzerinde ilgili bir etkisinin olduğunu ortaya koymamıştır.

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.
Keşif amaçlı bir analiz, ilgili genel pediyatrik popülasyona kıyasla, Japon, Çinli veya Japonya ve Çin dışındaki Asyalı çocuklar arasında rivaroksabana maruziyette etnik kökenler arasında ilgili farklılıklar ortaya koymamıştır.

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

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

ONAXAN®, 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 çocuklara ait klinik veriler mevcut değildir.

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

Hafif (kreatinin klirensi: 50-80 mL/dk), orta (kreatinin klirensi: 30-49 mL/dk) ya da ciddi (kreatinin klirensi: 15 - 29 mL/dk) böbrek yetmezliği olan bireylerde, rivaroksaban plazma konsantrasyonları (EAA) sırasıyla 1,4, 1,5 ve 1,6 kat artmıştır. Farmakodinamik etkilerde 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 klirensi <15 mL/dak olan hastalar için veri bulunmamaktadır.
Plazma proteinlerine bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle rivaroksabanın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.
Kreatinin klirensi <15 mL/dak olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. ONAXAN kreatinin klirensi: 15-29 mL/dak olan ciddi böbrek yetmezliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Orta derecede veya şiddetli böbrek yetmezliği olan (glomerüler filtrasyon hızı < 50 mL/dak/1,73 m^2) 1 yaş veya üzeri çocuklara ait klinik veriler 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 günlük dozu alan erişkin DVT hastalarınınkine benzer bir maruziyete yol açan, vücut ağırlığına göre ayarlanmış rivaroksaban alan akut VTE'li pediyatrik hastalarda, kabaca doz aralığı sırasında maksimum ve minimum konsantrasyonları temsil eden numune alma zamanlarındaki geometrik ortalama konsantrasyonları (% 90 aralık) Tablo 12'de özetlenmektedir.

Tablo12: Doz rejimi ve yaşa göre rivaroksaban kararlı durum plazma konsantrasyonlarının (mcg/L) özet istatistikleri (geometrik ortalama (%90 aralık))

Zaman aralıkları								
o.d.	**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)				
b.i.d.	**N**	**6 -<12 yaş**	**N**	**2 -<6 yaş**	**N**	**0,5-<2 yaş**		
2,5-4 saat sonra	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 saat sonra	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	**N**	**2 -<6 yaş**	**N**	**Birth -<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)

o.d. = günde bir kez, b.i.d. = günde iki kez, t.i.d. = günde üç kez, n.c. = hesaplanmamıştır.
Alt kantifikasyon limitinin (LLOQ) altındaki değerler, istatistiklerin hesaplanması için ½ LLOQ ile ikame edilmiştir (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

Güvenlilik ve etkililik, çocuklar ve 18 yaşına kadar adolesanlar için, non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde endikasyon belirlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, genotoksisite, fototoksisite, karsinojenik potansiyel ve jüvenil toksisitenin konvansiyonel çalışmalara dayalı klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

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

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

Rivaroksaban, doğum sonrası 4. günden başlayarak 3 aylık tedavi süresine kadar juvenil sıçanlarda 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

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksipropil metil selüloz
Sodyum lauril sülfat
Mikrokristalin selüloz
Magnezyum stearat
Kırmızı demir oksit
Hipromelloz
Polietilen Glikol
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 tabletlik kutularda, PVC/ PVDC Şeffaf/ Alüminyum Folyo blister 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
Ali Raif İlaç Sanayi
Kağıthane/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2021/312

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 17.09.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ