

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

VOXABAN 2,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rivaroksaban 2,5 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık sarı renkli, yuvarlak, bombeli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

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

Pozoloji ve uygulama sıklığı

AKS

Günde iki kez VOXABAN 2,5 mg alan hastalar ayrıca 75-100 mg/gün ASA dozu ya da 75 mg/gün klopidogrel veya standart günlük tiklopidin dozuna ek olarak 75-100 mg/gün ASA dozu almalıdır.

KAH veya PAH

Günde iki kez VOXABAN 2,5 mg alan hastalar aynı zamanda 75 - 100 mg ASA/gün dozu da almalıdır.

Uygulama süresi

AKS

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

KAH veya PAH

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

Uygulama şekli:

VOXABAN oral kullanım içindir.

VOXABAN yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalar için VOXABAN kullanımdan hemen önce ezilip su veya elma püresiyle karıştırılarak oral yoldan kullanılabilir.

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

AKS

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

KAH veya PAH

Akut trombotik olay veya vasküler prosedürü olan ve ikili antiplatelet tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda günde iki kez VOXABAN 2,5 mg uygulamasının sürdürülmesi, olayın veya prosedürün türüne ve antiplatelet rejimine bağlı olarak değerlendirilmelidir. ASA artı klopidrogel/tiklopidinle kombine olarak günde iki kez VOXABAN 2,5 mg'ın güvenliliği ve etkililiğine dair sadece yakın zamanda AKS'si olan hastalarla çalışma yapılmıştır (bkz. Bölüm 4.1 Terapötik endikasyonlar). KAH veya PAH hastalarında günde iki kez VOXABAN 2,5 mg ile kombine olarak ikili antiplatelet tedavisine ilişkin çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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

Tedavinin Vitamin K Antagonistlerinden (VKA) VOXABAN'a değiştirilmesi

VKA tedavisi gören hastalarda tedavinin VOXABAN'a değiştirilmesinde, VOXABAN alınmasının ardından Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR) değerleri yalancı yükselme gösterecektir. INR, rivaroksabanın antikoagülan aktivitesinin ölçümü için geçerli bir ölçüm

değildir ve bu nedenle kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Tedavinin VOXABAN'dan Vitamin K antagonistlerine (VKA) değiştirilmesi

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

VOXABAN tedavisinden VKA tedavisine geçiş yapılan hastalarda INR ≥ 2.0 olana dek VKA eşzamanlı olarak verilmelidir. Değişim periyodunun ilk iki gününde VKA'nın standart başlangıç dozu kullanılmalı ve onu INR testi rehberliğinde VKA dozu takip etmelidir. Hastalar hem VOXABAN ve hem de VKA kullanırken INR VOXABAN'ın bir sonraki dozundan önce test edilmeli ancak önceki dozdan sonra 24 saatten önce test edilmemelidir. VOXABAN'ın kesilmesinin ardından son dozdan 24 saat sonra INR testi güvenilir biçimde yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Tedavinin parenteral antikoagülanlardan VOXABAN'a değiştirilmesi

Halihazırda parenteral antikoagülan ile tedavi edilen hastalarda parenteral antikoagülan kesilir ve VOXABAN 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 VOXABAN'dan parenteral antikoagülanlara değiştirilmesi

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardan (kreatinin klerensi 15-29 ml/dak) elde edilen kısıtlı klinik veriler, bu hasta popülasyonunda rivaroksaban plazma düzeylerinin anlamlı derecede arttığına işaret etmektedir. Bu nedenle, VOXABAN bu hasta popülasyonunda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kreatinin klerensi <15 ml/dak olan hastalarda VOXABAN kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Hafif (kreatinin klerensi: 50-80 ml/dak) veya orta derecede (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak) derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Kanama riski, yaş ilerledikçe artar (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diğer:

Vücut ağırlığı:

Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Cinsiyet:

Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

VOXABAN aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Rivaroksabana ya da tablet içeriğindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. Bölüm 6. Farmasötik özellikler),
- Klinik olarak anlamlı aktif kanaması olan hastalarda,
- Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazm varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya omurilik yaralanmaları, yeni geçirilmiş beyin, omurilik veya oftalmoloji ameliyatı, yakın zamanda gelişmiş olan intrakraniyal kanama, bilinen veya şüphelenilen özefagus varisleri, arteriyovenöz, malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal ya da intraserebral vasküler anomaliler gibi majör kanama bakımından anlamlı risk teşkil eden lezyon veya durumlar,
- Açık bir santral venöz veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda fraksiyone olmayan heparin (UFH) kullanılan durumlar veya antikoagülan tedavide geçiş yapılan özel koşullar (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli) hariç olmak üzere, herhangi bir diğer antikoagülan ilaçla [örn. UFH, düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin vb.), heparin türevleri (fondaparinux vb.) oral antikoagülanlar (varfarin, apiksaban, dabigatran eteksilat, edoksaban vb.)] eşzamanlı tedavi (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri),
- Önceden inme veya geçici iskemik atak (TİA) geçirmiş olan hastalarda AKS tedavisi için antiplatelet tedavisiyle eşzamanlı tedavi, (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Önceden hemorajik veya laküner inme veya bir ay içinde inme geçirmiş hastalarda KAH/PAH tedavisi ile eş zamanlı ASA tedavisi (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Child Pugh B ve C'li siroz hastaları dahil olmak üzere koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riskiyle ilişkili hepatik hastalık (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler),

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AKS hastalarında, rivaroksaban 2,5 mg'ın etkililiği ve güvenliliği tek başına ASA antiplatelet ajanlarıyla kombine olarak veya ASA artı klopidrogel/tiklopidinle araştırılmıştır. Prasugrel veya tikagrelor vb. diğer antiplatelet ajanlarıyla kombine tedavi hakkında çalışma yapılmamıştır, dolayısıyla önerilmemektedir.

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

Antikoagülasyon uygulamasına paralel klinik gözetim tedavi dönemi boyunca önerilmektedir.

Kanama riski:

Diğer antikoagülanlarla olduğu gibi, VOXABAN alan hastaların kanama belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmesi gerekir. Kanama riskinin arttığı durumlarda dikkatle kullanılması tavsiye edilir.

Ciddi kanama meydana gelirse VOXABAN uygulaması kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

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

Aşağıda ayrıntılı açıklandığı üzere, pek çok hasta alt grubu yüksek kanama riski altındadır. Bu yüzden, yüksek kanama riski altındaki hastalarda çift antiplatelet tedavisi ile kombine olarak VOXABAN kullanımı, aterotrombotik olayların önlenmesi açısından faydaya karşı dengelenmelidir.

Buna ilaveten, bu hastalar tedavi başlatıldıktan sonra kanama komplikasyonları ve anemi belirti ve semptomları açısından dikkatlice izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

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

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

Böbrek yetmezliği:

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

Orta derecede böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 30 - 49 ml/dak.) ve eşzamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran başka ilaçlar almakta olan hastalarda VOXABAN dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:

Azol-antimikotikler (örn. Ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve pasokonazol) veya HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir) ile eş-zamanlı sistemik tedavi gören hastalarda VOXABAN kullanımı tavsiye edilmez. Bu etkin maddeler hem CYP3A4'ün, hem de P-gp güçlü inhibitörleridir ve bu nedenle, bu ilaçlar rivaroksaban plazma konsantrasyonunu klinik olarak önemli derecede (ortalama 2,6 kat) arttırabilir; bu da kanama riskinde yükselmeye yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hastalar, steroid olmayan anti-inflamatuvar tıbbi ürünler (NSAID'ler), asetilsalisilik asit, trombosit (ASA) agregasyon inhibitörleri veya seçici serotonin yeniden alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin norepinefrin yeniden alım inhibitörleri (SNRI) gibi hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Ülseratif gastrointestinal hastalık riski olan hastalarda uygun bir proflaktik tedavi düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 5.1 Farmakodinamik özellikler).

VOXABAN ve ASA veya VOXABAN ve ASA artı klopidogrel/tiklopidin tedavisi uygulanan hastalara, sadece faydanın kanama riskine ağır basması halinde NSAID'lerle kronik eşzamanlı tedavi uygulanmalıdır.

Diğer kanama riski faktörleri:

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

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

Aşağıdaki AKS ve KAH/PAH hastalarında dikkatli kullanılmalıdır:

- ≥ 75 yaş, tek başına ASA veya ASA + klopidogrel veya tiklopidin ile eşzamanlı uygulandığında, Tedavinin fayda risk dengesi düzenli olarak ayrı ayrı değerlendirilmelidir.
- vücut ağırlığı düşük olan (60 kg'den az), tek başına ASA veya ASA + klopidogrel veya tiklopidin ile eşzamanlı uygulandığında.
- Şiddetli semptomatik kalp yetmezliği olan KAH hastaları. Çalışma verileri bu tür hastaların rivaroksaban tedavisinden daha az fayda sağlayabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Prostetik kalp kapakçığı olan hastalar:

Rivaroksaban, yakın zamanda transkateter aort kapak replasmanı (TAVR) geçirmiş hastalarda tromboprofilaksi için kullanılmamalıdır. Prostetik kalp kapakçıkları olan hastalarda rivaroksabanın güvenliliği ve etkililiğine ilişkin çalışma yapılmamıştır; dolayısıyla

rivaroksabanın bu hasta popülasyonu için yeterli anti-koagülasyon sağladığını destekleyen veri mevcut değildir. Bu hastalar için VOXABAN ile tedavi önerilmemektedir.

Antifosfolipid sendromlu hastalar

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

Önceden inme ve/veya TİA'sı olan hastalar:

AKS hastaları

VOXABAN 2,5 mg, önceden inme veya TİA öyküsü olan hastalarda AKS tedavisi için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Önceden inme veya TİA geçirmiş olup AKS gelişen az sayıda hastayla çalışılmış olmakla birlikte, mevcut sınırlı etkililik verileri bu hastaların tedaviden fayda görmeyeceğine işaret etmektedir.

KAH/PAH hastaları

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

Spinal/epidural anestezi veya ponksiyon:

Nöralaksiyal anestezi (spinal/epidural anestezi) ya da spinal/epidural ponksiyon uygulandığında, tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antitrombotik ajanlarla tedavi gören hastalarda, uzun dönemli veya kalıcı paraliz ile sonuçlanabilecek epidural ya da spinal hematoma gelişme riski meydana gelir.

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

Hastaların nörolojik bozukluk belirti ve semptomlarına (örn. sersemlik hissi veya bacaklarda güçsüzlük, bağırsak veya mesane işlev bozuklukları) karşı sık sık izlenmesi gerekmektedir. Nörolojik bozukluk görülürse, acil tanı ve tedavi gerekir. Antikoagüle olmuş hastalarda veya tromboprofilaksi için antikoagüle edilecek hastalarda nöralaksiyal müdahaleden önce, doktorun riske karşı olası faydayı değerlendirmesi gerekir. Bu durum için VOXABAN 2,5 mg'ın tek başına ASA ile birlikte veya ASA artı klopidogrel veya tiklopidinle kullanımına ilişkin klinik deneyim mevcut değildir.

Rivaroksaban ve nöralaksiyal (epidural/spinal) anestezi veya spinal ponksiyonun eş zamanlı kullanımıyla ilişkilendirilen olası kanama riskini azaltmak için rivaroksabanın farmakokinetik profili göz önünde bulundurulmalıdır.

Bir epidural kateter veya lomber ponksiyon, en iyi, rivaroksabanın antikoagülan etkisinin düşük olacağı tahmin edildiği zaman yerleştirilebilir veya çıkarılabilir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bununla birlikte, her hastada yeterli derecede düşük bir antikoagülan etkiye ulaşmak için kesin süre bilinmemektedir.

Trombosit agregasyonu inhibitörleri ürünlerin kısa ürün bilgilerinin belirttiği şekilde kesilmelidir.

İnvazif prosedürler ve cerrahi müdahale öncesinde ve sonrasında doz önerileri:

Bir invazif prosedür veya cerrahi müdahale gerekiyorsa, VOXABAN 2,5 mg müdahaleden en az 12 saat önce ve doktorun klinik kararına göre kesilmelidir. Bir hasta elektif cerrahi geçirecekse ve antiplatelet etki istenmiyorsa, trombosit agregasyonu inhibitörleri ürünlerin kısa ürün bilgilerinin belirttiği şekilde kesilmelidir.

Prosedür geciktirilemeyecekse, müdahalenin aciliyetine karşı artan kanama riski değerlendirilmelidir.

VOXABAN, klinik durumun izin vermesi ve tedavi eden doktorun belirlediği şekilde yeterli hemostaz gerçekleştirilmesi koşuluyla, invazif prosedür veya cerrahi müdahaleden sonra mümkün olan en kısa sürede yeniden başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Geriatric popülasyon:

Yaş ilerledikçe hemorajik risk artabilir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Dermatolojik reaksiyonlar:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri:

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

Rivaroksabanın eliminasyon yollarından (CYP3A4 ya da P-gp) sadece birini kuvvetli şekilde inhibe eden diğer etkin maddelerin, rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını daha düşük bir düzeyde arttırması beklenmektedir. Örneğin, güçlü bir CYP 3A4 inhibitörü ve orta derecede bir P-gp inhibitörü olarak kabul edilen klaritromisin (günde iki kez 500 mg), ortalama rivaroksaban EAA'sında 1,5 kat, ve C_{maks}'ında 1,4 kat artışa yol açar.

Klaritromisin ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda anlamlı olabilir. (Böbrek yetmezliği olan hastalar için, bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CYP 3A4 ve P-gp'yi orta derecede inhibe eden eritromisin (500 mg günde üç kez), ortalama rivaroksaban EAA'sı ve C_{maks} 'ında 1,3 kat artışa neden olmuştur. Eritromisin ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda anlamlı olabilir.

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda, eritromisin (günde üç kez 500 mg) böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülere göre ortalama rivaroksaban EAA değerinde 1,8 kat artış ve C_{maks} değerinde 1,6 kat artışa yol açmıştır. Orta düzey böbrek yetmezliği olan hastalarda, eritromisin böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülere göre ortalama rivaroksaban EAA değerinde 2,0 kat artış ve C_{maks} değerinde 1,6 kat artışa yol açmıştır. Eritromisin böbrek yetmezliğinin etkisine ek bir etki yaratmıştır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Orta derece kuvvetli CYP 3A4 inhibitörü olarak değerlendirilen flukonazol (günde bir kez 400 mg), ortalama rivaroksaban EAA değerinde 1,4 kat, ortalama C_{maks} değerinde ise 1,3 kat artışa neden olmuştur. Flukonazol ile etkileşimin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel olmamakla birlikte, yüksek risk taşıyan hastalarda anlamlı olabilir. (Böbrek yetmezliği olan hastalar için, bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Dronedaron ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan, rivaroksaban ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Antikoagülanlar:

Enoksaparin (40 mg tek doz) ile VOXABAN'ın (10 mg tek doz) kombine kullanımından sonra, pıhtılaşma testlerine (protrombin zamanı [PTZ], aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı [aPTT]) ilave bir etkisi olmaksızın anti-faktör Xa aktivitesine ilave etki gözlenmiştir. Enoksaparin, rivaroksabanın farmakokinetiğini etkilemez. Artan kanama riski nedeniyle, diğer antikoagülanlarla eşzamanlı tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

NSAİİ/trombosit agregasyon inhibitörleri:

Rivaroksaban (15 mg) ve 500 mg naproksenin eşzamanlı uygulanmasından sonra kanama zamanında klinik olarak önemli bir uzama gözlenmemiştir. Bununla beraber, daha belirgin farmakodinamik cevap veren bireyler olabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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) VOXABAN (15 mg) ile farmakokinetik bir etkileşim göstermez, ancak hastaların bir alt grubunda kanama zamanında trombosit agregasyonu, P-selektin ya da GPIIb / IIIa reseptör seviyesi ile korele olmayan artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

SSRI'lar/SNRI'lar:

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

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

Varfarin:

Tedavinin varfarinden (INR 2,0 – 3,0) rivaroksaban'a (20 mg) ya da rivaroksaban'dan (20 mg) varfarine (INR 2,0 – 3,0) değiştirilmesi PTZ/INR (Neoplastin) testinde beklenenden fazla artışa (12'ye varan münferit INR değerleri gözlenebilir) yol açmıştır; aPTT, Faktör Xa (Fxa) aktivite inhibisyonu ve endojen trombin potansiyeli üzerindeki etkiler ise aditif olmuştur.

Değişim periyodu sırasında rivaroksabanın farmakodinamik etkileri test edilmek istendiğinde, anti-faktör Xa aktivitesi, PiCT (Prothrombinase-induced Clotting Time) ve HepTest® kullanılabilir; bu testler varfarinden etkilenmez. Varfarin kesildikten sonra 4. günden itibaren tüm testler (PT, aPTT, FXa aktivitesinin inhibisyonu ve ETP [Endojen Trombin Potansiyeli] dahil) yalnızca rivaroksaban etkisini yansıtır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama yöntemi).

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.

CYP 3A4 indükleyicileri:

VOXABAN'ın güçlü CYP 3A4 ve P-gp indükleyicisi rifampisin ile beraber uygulanması, ortalama rivaroksaban EAA'sında yaklaşık %50 azalma ile farmakodinamik etkilerinde paralel bir azalmaya neden olur. VOXABAN'ın diğer güçlü CYP 3A4 indükleyicileri (ör. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ya da St. John bitkisi (sarı kantaron otu, *Hypericum perforatum*)) ile eşzamanlı kullanımı da rivaroksaban plazma konsantrasyonunda azalmaya yol açabilir. Bu nedenle, hasta tromboz belirti ve semptomları açısından yakından izlenmediği sürece güçlü CYP3A4 indükleyicileriyle eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır.

Diğer eş zamanlı tedaviler

Rivaroksaban ile midazolam (CYP 3A4 substratı), digoksin (P-gp substratı) ya da atorvastatin (CYP 3A4 ve P-gp substratı) veya omeprazol (proton pompası inhibitörü) eş zamanlı uygulandığında klinik olarak anlamlı farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşimler gözlenmemiştir. Rivaroksaban, CYP3A4 gibi herhangi bir majör CYP izoformunu inhibe etmez ve indüklemeyiz. Klinik açıdan önemli herhangi bir gıda etkileşimi gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 Kullanım şekli ve dozu).

Laboratuvar parametreleri:

VOXABAN'ın etki mekanizmasına uygun olarak beklendiği üzere, pıhtılaşma parametresi testleri (PTZ, aPTT, HepTest®) etkilenmektedir (bkz Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar rivaroksaban ile tedavi süresince gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda rivaroksabanın güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Olası üreme toksisitesi, doğal olarak meydana gelen kanama riski ve rivaroksabanın plasentaya geçtiği yönündeki veriler nedeniyle VOXABAN gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Laktasyon dönemi:

Emziren kadınlarda rivaroksabanın güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen veriler rivaroksabanın süte geçtiğini göstermektedir. Bu nedenle VOXABAN emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Emzirmeyi bırakma veya tedaviyi kesme/tedaviden kaçınma yönünde karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

4.8.1 Güvenlilik profilinin özeti

Güvenlilik profilinin özeti

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

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

| Endikasyon | Hasta sayısı* | Total günlük doz | Maksimum tedavi süresi |
|--|----------------------|---|-------------------------------|
| Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi. | 6.097 | 10 mg | 39 gün |
| Tıbbi hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi | 3.997 | 10 mg | 39 gün |
| Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Embolizmin (PE) tedavisi ve nüksün önlenmesi | 6.790 | 1-21. gün: 30 mg 22. gün ve devamında: 20 mg En az altı ay sonra: 10 mg veya 20 mg | 21 ay |
| Non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında inme ve sistemik embolizmin önlenmesi | 7.750 | 20 mg | 41 ay |

| | | | |
|---|--------|---|-------|
| Akut koroner sendrom (AKS) sonrasında hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi | 10.225 | ASA veya ASA artı klopidoğrel ya da tiklopidin ile eş zamanlı uygulanmak üzere, sırasıyla 5 mg veya 10 mg | 31 ay |
| KAH/PAH'lı hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi | 18.244 | ASA ile birlikte uygulanmak üzere 5 mg veya tek başına 10 mg | 47 ay |
| *En az bir doz rivaroksabana maruz kalan hastalar | | | |

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

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

| Endikasyon | Herhangi bir kanama | Anemi |
|--|--------------------------|-----------------------------|
| Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi. | hastaların %6,8'i | hastaların %5,9'u |
| Tıbbi hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi | hastaların %12,6'sı | hastaların %2,1'i |
| DVT, PE tedavisi ve nüksün önlenmesi | hastaların %23'ü | hastaların %1,6'sı |
| Non-valvüler atriyal fibrilasyon hastalarında felç ve sistemik embolizmin önlenmesi | 100 hasta-yıl başına 28 | 100 hasta-yıl başına 2,5 |
| Bir AKS'den sonra hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi | 100 hasta-yıl başına 22 | 100 hasta-yıl başına 1,4 |
| KAH/PAH'lı hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi | 100 hasta-yıl başına 6,7 | 100 hasta-yıl başına 0,15** |

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

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

Rivaroksaban kullanımında bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları aşağıda özetlenmiştir. İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır. Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi (ilgili laboratuvar parametreleri dahil)

Yaygın olmayan: Trombositoz (trombosit sayısı artışı dahil)^A, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, alerjik dermatit, anjiyoödem ve alerjik ödem

Çok seyrek: Anafilaktik şok da dahil olmak üzere anafilaktik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı,

Yaygın olmayan: Serebral ve intrakranial kanama, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın: Gözde kanama (Konjunktival kanama dahil)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, hematoma

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis, hemoptizi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Jinjival kanama, gastrointestinal sistem kanaması (rektal kanama dahil), abdominal ve gastrointestinal ağrı, dispepsi, bulantı, konstipasyon^A, diyare, kusma^A

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın: Transaminaz artışı

Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği, bilirubin artışı, kan alkalın fosfataz artışı^A, GGT artışı^A

Seyrek: Sarılık, konjuge bilirubin artışı (eş zamanlı ALT artışı ile veya ALT artışı olmadan), kolestaz, hepatit (hepatoselüler yaralanma dahil)

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı (nadiren jeneralize kaşıntı dahil), döküntü, ekimoz, deri ve derialtında kanama

Yaygın olmayan: Ürtiker

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz, DRESS sendromu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ekstremitte ağrısı^A

Yaygın olmayan: Hemartroz

Seyrek: Kas kanaması

Bilinmiyor: Kanamaya sekonder kompartman sendromu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği/hipoperfüzyona neden olmaya yetecek ölçüde kanamaya sekonder akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş^A, periferik ödem, genel güç ve enerjide azalma (yorgunluk ve asteni dahil)

Yaygın olmayan: İyi hissetmeme (malezi dahil),

Seyrek: Lokalize ödem^A

Araştırmalar

Yaygın olmayan: LDH artışı^A, lipaz artışı^A, amilaz artışı^A

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar

Yaygın: Prosedür sonrası kanama (postoperatif anemi ve yarada kanama da dahil), kontüzyon, yara yeri sızıntısı^A

Seyrek: Vasküler psödoanevrizma^C

^A: Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi geçiren yetişkin hastalarda VTE'nin önlenmesinde gözlemlenmiştir.

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

^C: AKS sonrası önleme tedavisinde (perkütan koroner girişimin ardından) yaygın olmayan olarak gözlenmiştir.

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

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Farmakolojik etki şekline bağlı olarak, rivaroksaban posthemorajik anemi ile sonuçlanabilecek, herhangi bir doku ve organda gelişebilecek açık ya da gizli kanama riskinde artışla ilişkili olabilir. Belirti, semptom ve şiddet (ölümcül sonuç dahil) kanama ve/veya aneminin yerleşimi ve derecesine göre değişir (bkz. Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

Klinik çalışmalarda, mukozal kanamalar (yani burun, dişeti, gastrointestinal, anormal vajinal veya artan adet kanaması dahil genito üriner kanama) ve anemi, VKA tedavisiyle kıyaslandığında uzun süreli rivaroksaban tedavisinde daha sık görülmüştür. Bu yüzden, yeterli klinik gözetime ek olarak, hemoglobin/hematokrite yönelik laboratuvar testleri, okült kanamayı tespit etmek ve uygun olduğu kararı verildiği üzere açık kanamanın klinik açıdan anlamının miktarını tayin etmek için çok değerli olabilir.

Kanama riski belirli hasta gruplarında artabilir, örn. kontrol altında olmayan şiddetli arteriyel hipertansiyonu olan ve/veya eşzamanlı olarak hemostazı etkileyen ilaçlar almakta olan hastalar (bkz. Bölüm 4.4 “Kanama riski”). Menstrual kanama şiddetlenebilir ve/veya süresi uzayabilir.

Hemorajik komplikasyonlar, güçsüzlük, solukluk, baş dönmesi, baş ağrısı ya da açıklanamayan şişlikler, dispne ve açıklanamayan şok olarak görülebilir.

Bazı olgularda, aneminin bir sonucu olarak göğüs ağrısı veya anjina pektoris gibi kardiyak iskemi semptomları gözlenmiştir.

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kanama komplikasyonu ya da diğer advers reaksiyonlar olmaksızın 600 mg'a kadar nadir doz aşımı olguları bildirilmiştir. Sınırlı emilim nedeniyle ≥ 50 mg supratherapötik dozlarda ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artış olmadan bir tavan etkisi beklenir.

VOXABAN doz aşımı durumunda emilimi azaltmak için aktif kömür kullanımı düşünülebilir.

Kanamamanın idaresi

Rivaroksaban kullanan bir hastada kanama komplikasyonu meydana gelirse, bir sonraki rivaroksaban uygulaması geciktirilmeli veya uygun şekilde tedavi kesilmelidir. Rivaroksabanın yarı ömrü yaklaşık 5 ila 13 saattir (bkz. Bölüm 5.2). İdare kanamanın ciddiyetine ve yerine göre kişiye özel hale getirilmelidir. Gerekğinde mekanik kompresyon (örn. şiddetli epistaksis olgusunda), kanama kontrolü işlemleri ile birlikte cerrahi hemostaz, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünleri (anemi ya da koagülopatiye göre kırmızı kan hücresi, taze donmuş plazma) ya da trombosit gibi uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Kanama yukarıdaki önlemlerle kontrol edilemediğinde, protrombin kompleks konsantratu (PCC), aktive protrombin kompleks konsantratu (APCC) veya rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi özgün prokoagülan geri döndürücü ilaç kullanılması düşünülmelidir. Bununla birlikte, bugün için, bu ilaçların rivaroksaban alan kişilerde kullanımına dair klinik tecrübe oldukça kısıtlıdır.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, direkt faktör Xa 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 yolunu bozmaktadır. Rivaroksaban trombini (aktive faktör II) inhibe etmez ve trombositler üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı kanıtlanmıştır.

Farmakodinamik etkiler:

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

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

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

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

AKS

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

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

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

Hastalar, hastaneye kabulden en az 24 saat sonra ve 7 güne kadar (ortalama 4,7 gün), AKS olay indeksinin (revaskülarizasyon prosedürleri dahil) stabilizasyonundan sonra mümkün olan en kısa sürede ve parenteral antikoagülasyon tedavisinin normalde kesileceği zaman ilk rivaroksaban dozunu almıştır.

Günde iki kez 2,5 mg ve günde iki kez 5 mg rivaroksaban rejimlerinin her ikisi de standart antitrombosit tedavinin yanı sıra KV olayların insidansının daha fazla düşürülmesinde de etkili olmuştur.

Günde iki kez 2,5 mg rejimi mortaliteyi azaltmıştır ve düşük dozun daha düşük kanama riski oluşturduğuna dair kanıtlar mevcuttur; dolayısıyla kardiyak biyogöstergelerin yüksek olduğu

AKS sonrası hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi için tek başına asetilsalisilik asit (ASA) ya da ASA ve klopidogrel veya tiklopidin ile kombinasyon şeklinde günde iki kez 2,5 mg rivaroksaban kullanılması önerilmektedir.

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

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

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

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

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

| Çalışma Popülasyonu | Yakın dönemde AKS geçiren hastalar ^a | |
|--------------------------------------|---|-----------------------------|
| | Rivaroksaban 2,5 mg günde iki kere N=5.114 n(%) Tehlike Oranı (HR) (%95 CI) p değeri ^b | Plasebo N=5.113 n (%) |
| Tedavi Dozu | | |
| KV ölüm, MI ya da inme* | 313 (%6,1) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020* | 376 (%7,4) |
| Tüm nedenlerden ölüm, MI ya da inme* | 320 (%6,3) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016* | 386 (%7,5) |
| KV ölüm | 94 (%1,8) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002** | 143 (%2,8) |
| Tüm nedenlerden ölüm | 103 (%2,0) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002** | 153 (%3,0) |
| MI | 205 (%4,0) 0,90 | 229 (%4,5) |

| | | |
|-----------------------------|--|-----------|
| | (0,75, 1,09) p = 0,270 | |
| İnme | 46 (%0,9) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562 | 41 (%0,8) |
| Stent trombozu ^c | 61 (%1,2) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033** | 87 (%1,7) |

a) modifiye tedaviye niyet popülasyonu analizi seti (stent trombozu için tedaviye niyet toplam analiz seti)

b) plaseboya karşı Log-sıra p-değeri

c) tedaviye niyet popülasyonu

* istatistiksel olarak üstün

** nominal olarak anlamlı

Tablo 4: Faz III ATLAS AKS 2 TIMI 51'den elde edilen PCI uygulanan hastalarda güvenlilik sonuçları

| Çalışma popülasyonu | PCI uygulanan yakın dönemde AKS geçirmiş hastalar ^a | |
|------------------------|--|-----------------------------|
| | Rivaroksaban 2,5 mg, günde iki kere, N=3.114 n(%) Tehlike Oranı (HR) (%95 CI) p değeri ^b | Plasebo N=3.096 n (%) |
| Tedavi dozu | | |
| KV ölüm, MI ya da inme | 153 (%4,9) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572 | 165 (%5,3) |
| KV ölüm | 24 (%0,8) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013** | 45 (%1,5) |
| Tüm nedenlerden ölüm | 31 (%1,0) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053 | 49 (%1,6) |
| MI | 115 (%3,7) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829 | 113 (%3,6) |
| İnme | 27 (%0,9) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360 | 21 (%0,7) |
| Stent trombozu | 47 (%1,5) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026** | 71 (%2,3) |

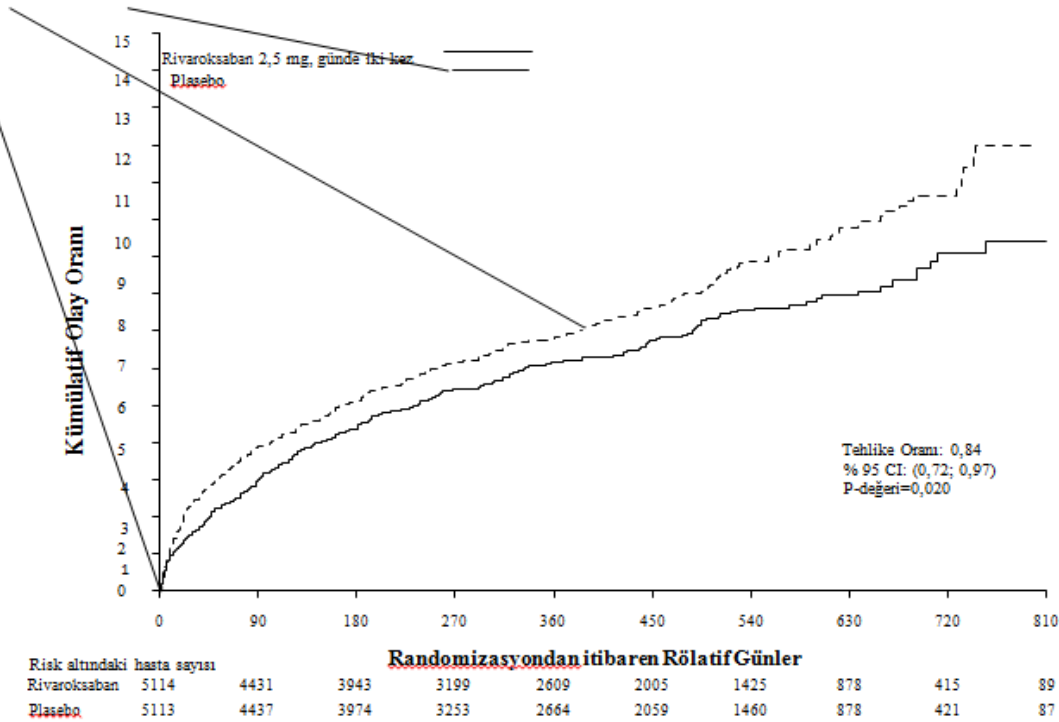
- a) modifiye tedaviye niyet popülasyonu analizi seti (stent trombozu için tedaviye niyet toplam analiz seti)
b) plaseboya karşı; Log-sıra p-değeri
** nominal olarak anlamlı

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

| Çalışma popülasyonu | Yakın dönemde AKS geçiren hastalar ^a | |
|---|---|----------------------------|
| | Rivaroksaban 2,5 mg, günde iki kere N=5.115 Tehlike Oramı (HR) n(%) (%95 CI) p değeri ^b | Plasebo N=3.096 n(%) |
| Tedavi dozu | | |
| CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör kanama olayı | 65 (%1,3) 3,46 (2,08, 5,77) p = 0,001* | 19 (%0,4) |
| Ölümcül kanama olayı | 6 (%0,1) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450 | 9 (%0,2) |
| Semptomatik intrakraniyal kanama | 14 (%0,3) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037 | 5 (%0,1) |
| İntravenöz inotropik ilaçlarla tedavi gerektiren hipotansiyon | 3 (%0,1) | 3 (%0,1) |
| Devam eden kanama için cerrahi müdahale | 7 (%0,1) | 9 (%0,2) |
| 48 saatlik periyodda 4 veya daha fazla ünite kan transfüzyonu | 19 (%0,4) | 6 (%0,1) |

- a) tedavi edilen güvenlilik popülasyonu
b) plaseboya karşı; Log-sıra p-değeri
* istatistiksel olarak anlamlı

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



KAH veya PAH

Faz III COMPASS çalışması (27.395 hasta, %78,0 erkek, %22,0 kadın), yüksek iskemik olay riski taşıyan KAH'lı veya semptomatik PAH'lı hastalarda KV ölüm, MI, inme bileşiminin önlenmesinde rivaroksabanın etkililiğini ve güvenliliğini göstermiştir. Hastalar ortalama 23 ay ve en fazla 3,9 yıl izlenmiştir.

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

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

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

PAH hastaları, ayak bileği/kol kan basınç oranı <0,90 olan arteriyel vasküler hastalık ya da intermittan klaudikasyon ve/veya anlamlı periferik arter stenozu veya önceden karotid revaskülarizasyonu öyküsü ya da %50 ve üzerinde asemptomatik karotid arter stenozu nedeniyle önceden bypass ameliyatı veya perkütanöz transluminal anjiyoplasti veya bacak ya da ayak amputasyonu gibi müdahaleler geçirmiştir.

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

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

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

Primer etkililik sonucu için, günde bir kez ASA 100 mg'a kıyasla günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg artı günde bir kez ASA 100 mg'ın gözlemlenen faydası 75 yaş ve üzeri hastalarda HR=0,89 (%95 CI 0,7-1,1) (insidans: %7,0'a karşı %6,3) ve 75 yaş altı hastalarda HR=0,70'tir (%95 CI 0,6-0,8) (%'a karşı %3,6). Değiştirilmiş ISTH majör kanama için, gözlemlenen risk artışı 75 yaş ve üzeri hastalarda HR=2,12 (%95 CI 1,5-3,0) (%2,5'e karşı %5,2) ve 75 yaş altı hastalarda HR=1,53'tür (%95 CI 1,2-1,9) (%1,7'ye karşı %2,6).

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

Tablo 6: Faz III COMPASS çalışmasından elde edilen etkililik sonuçları

| Çalışma popülasyonu | KAH/PAH'lı hastalar ^{a)} | | | | | |
|-----------------------|--|-------|----------------------------------|-------|-------------------|------------------------|
| | ASA 100 mg günde bir kere ile kombine olarak Rivaroksaban 2,5 mg günde iki kere N=9152 | | ASA 100 mg günde bir kere N=9126 | | HR (%95 CI) | p-değeri ^{b)} |
| Tedavi Dozajı | Olaylar görülen hastalar | % KM | Olaylar görülen hastalar | % KM | | |
| İNME, MI veya KV ölüm | 379 (%4,1) | %5,20 | 496 (%5,4) | %7,17 | 0,76 (0,66; 0,86) | p = 0,00004* |
| - İNME | 83 (%0,9) | %1,17 | 142 (%1,6) | %2,23 | 0,58 (0,44; 0,76) | p = 0,00006 |
| - MI | 178 (%1,9) | %2,46 | 205 (%2,2) | %2,94 | 0,86 (0,70; 1,05) | p = 0,14458 |
| - KV ölüm | 160 (%1,7) | %2,19 | 203 (%2,2) | %2,88 | 0,78 (0,64; 0,96) | p = 0,02053 |
| Tüm nedenlerden ölüm | 313 (%3,4) | %4,50 | 378 (%4,1) | %5,57 | 0,82 (0,71; 0,96) | |
| Akut uzuv iskemisi | 22 (%0,2) | %0,27 | 40 (%0,4) | %0,60 | 0,55 (0,32; 0,92) | |

^{a)} Tedavi amaçlı analiz seti, primer analizler

^{b)} ASA 100 mg'a karşı; Log-sıra p-değeri

* Primer etkililik sonucundaki azalma istatistiksel olarak üstün olmuştur.

CI: güven aralığı, % KM: 900 günde hesaplanan kümülatif insidans riske yönelik Kaplan-Meier tahminleri; KV: kardiyovasküler; MI: miyokard enfarktüsü

Tablo 7: Faz III COMPASS çalışmasından elde edilen güvenlilik sonuçları

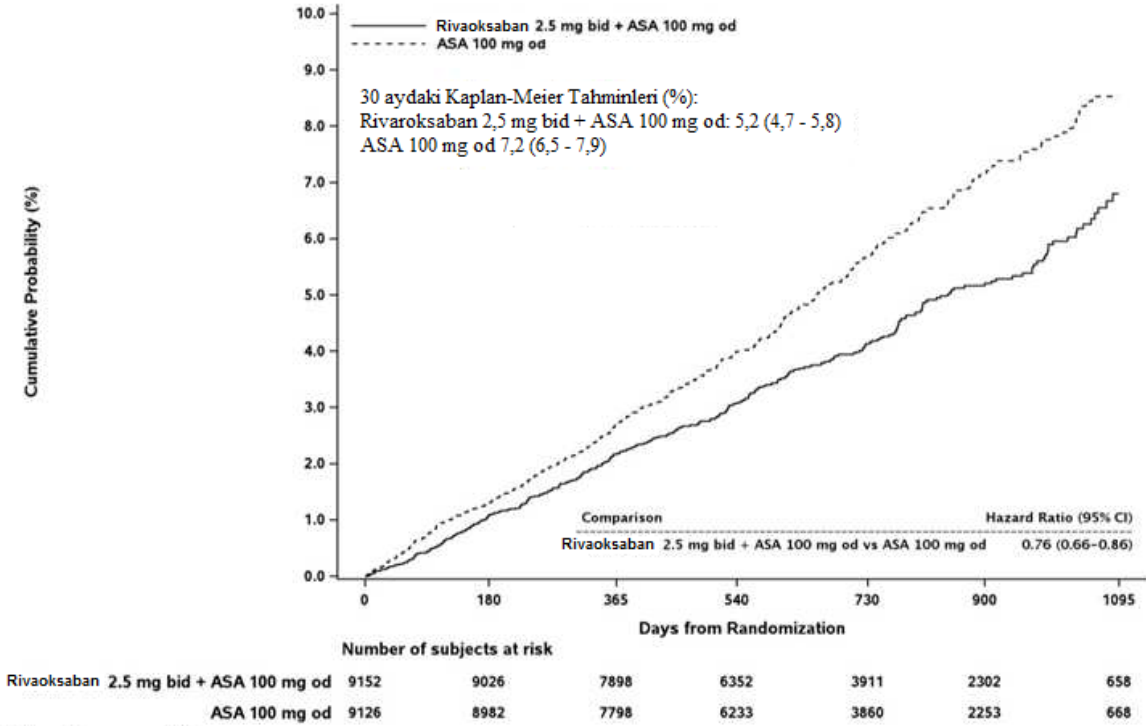
| Çalışma popülasyonu | KAH/PAH'li hastalar ^a | | |
|--|---|---|--|
| | ASA 100 mg günde bir kere ile kombine olarak Rivaroksaban 2,5 mg günde iki kere N=9152 n (Küm. risk %'si) | ASA 100 mg günde bir kere N=9126 n (Küm. risk %'si) | Tehlike Oranı (%95 CI) p-değeri ^b |
| Modifiye ISTH majör kanaması | 288 (%3,9) | 170 (%2,5) | 1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001 |
| - Ölümcül kanama olayı | 15 (%0,2) | 10 (%0,2) | 1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164 |
| - Kritik organda semptomatik kanama (ölümcül olmayan) | 63 (%0,9) | 49 (%0,7) | 1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679 |
| - Cerrahi bölgede yeniden ameliyat gerektiren kanama (ölümcül olmayan, kritik organda olmayan) | 10 (%0,1) | 8 (%0,1) | 1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119 |
| - Hastaneye yatışa yol açan kanama (ölümcül olmayan, kritik organda olmayan, yeniden ameliyat gerektirmeyen) | 208 (%2,9) | 109 (%1,6) | 1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001 |
| - Gece kalarak | 172 (%2,3) | 90 (%1,3) | 1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001 |
| - Gece kalmadan | 36 (%0,5) | 21 (%0,3) | 1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983 |
| Majör gastrointestinal kanama | 140 (%2,0) | 65 (%1,1) | 2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001 |
| Majör intrakraniyal kanama | 28 (%0,4) | 24 (%0,3) | 1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858 |

^a) tedavi amaçlı analiz setleri, primer analizler

^b) ASA 100 mg'a karşı; Log-sıra p-değeri

CI: güven aralığı, Küm. Risk: 30 aydaki kümülatif insidans riski (Kaplan-Meier Tahminleri); ISTH: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliği

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



CI: güven aralığı

Kalp yetmezliğini içeren KAH

COMMANDER HF çalışması, dekompanse kalp yetmezliğinin (KY) hastanede tedavisinin ardından kalp yetmezliği ve önemli koroner arter hastalığı (KAH) olan, şu iki tedavi grubundan birine rastgele atanan 5.022 hastayı içermiştir: sırasıyla, rivaroksaban günde iki kez 2,5 mg (N = 2.507) veya karşılık gelen plasebo (N = 2.515). Genel ortalama çalışma tedavi süresi 504 gündür. Hastalarda en az 3 aydır semptomatik KY ve kayıttan sonraki bir yıl içinde \leq %40 sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) olmalıdır. Başlangıçta, medyan ejeksiyon fraksiyonu %34 olmuştur (IQR: %28-38) ve gönüllülerin %53'ü NYHA Sınıf III veya IV'tür.

Birincil etkililik analizi (yani, tüm nedenlere bağlı mortalite, MI veya inme bileşimi), HR = 0,94 (%95 CI 0,84 - 1,05), p= 0,270 olmak üzere, günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymamıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalite için, rivaroksaban ve plasebo arasında olay sayısı açısından fark yoktur (100 hasta-yıl başına olay oranı; 11,63'e karşı 11,41, HR: 0,98; %95 CI: 0,87 ila 1,10; p=0,743). MI için 100 hasta-yıl başına olay oranları (plaseboya karşı rivaroksaban) 2,52'ye karşı 2,08 (HR 0,83; %95 CI: 0,63 ila 1,08; p = 0,165) ve inme için 100 hasta-yıl başına olay oranları 1,62'ye karşı 1,08'dir (HR: 0,66; %95 CI: 0,47 ila 0,95; p=0,023). Temel güvenlilik sonuçları (yani ölümcül kanama veya kalıcı sakatlanma potansiyeli olan kritik bir alana kanamanın bileşimi), sırasıyla, rivaroksaban 2,5 mg günde iki kez tedavi grubunda 18 (%0,7) hastada ve plasebo grubunda 23 (%0,9) hastada meydana gelmiştir (HR = 0,80; %95 CI 0,43 - 1,49; p = 0,484). Rivaroksaban grubunda ISTH majör kanamasında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur (100 hasta-yıl başına olay oranı: 1,21'e karşı 2,04, HR 1,68; %95 CI: 1,18 ila 2,39; p=0,003).

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

Yüksek risk taşıyan üçlü pozitif antifosfolipid sendromlu hastalar

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Rivaroksabanın oral emilimi neredeyse tamdır ve oral biyoyararlanımı açlık/tokluk durumundan bağımsız olarak 2,5 mg ve 10 mg tablet dozu için yüksektir (%80-100). Yiyeceklerle birlikte alınması, 10 mg dozda rivaroksabanın EAA ya da C_{maks} değerlerini etkilemez. VOXABAN 2,5 mg ve 10 mg tabletler yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

Rivaroksabanın emilimi ilaç salınımının gastrointestinal kanalın hangi bölgesinde gerçekleştiğine bağlıdır. Rivaroksaban granülü ince bağırsak proksimalinde salındığı zaman EAA ve C_{maks} bakımından tablete kıyasla %29 ve %56 azalma olduğu bildirilmiştir. İlaç salınımı ince bağırsak distalinde veya çıkan kolonda gerçekleştiğinde maruziyet daha da azalmaktadır. Bundan dolayı, rivaroksabanın midenin distaline uygulanmasından kaçınılmalıdır, bu durum emilimin ve ilgili rivaroksaban maruziyetinin azalmasına neden olabilir.

Biyoyararlanım (EAA ve C_{maks}), tam bir tablete kıyasla, elma püresine karıştırılmış veya suda süspansiyon haline getirilmiş ezilmiş bir tablet halinde oral yoldan uygulanan ve bir sulu yemeğin ardından gastrik sonda ile uygulanan 20 mg rivaroksaban için benzerdir. Rivaroksabanın öngörülebilir, dozla orantılı farmakokinetik profili dikkate alındığında, bu çalışmada elde edilen biyoyararlanım bulgularının daha düşük rivaroksaban dozları için de geçerli olma ihtimali bulunmaktadır.

Dağılım:

İnsanlarda plazma proteinlerine bağlanma yaklaşık %92 - %95 ile yüksek orandadır ve serum albumini temel bağlayıcı bileşendir. Dağılım hacmi V_{ss} yaklaşık 50 L olmak üzere, orta düzeydedir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Rivaroksaban, CYP 3A4, CYP 2J2 ve CYP'den bağımsız mekanizmalarla metabolize edilir. Morfolinonun oksidatif degradasyonu ve amid bağlarının hidrolizi majör biyotransformasyon alanlarıdır. *In vitro* araştırmalara dayanarak, rivaroksaban P-gp (P-glikoprotein) ve Bcrp (meme kanseri direnç proteini) taşıyıcı proteinlerinin bir substratıdır.

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

Hastalardaki farmakokinetik veriler

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Rivaroksaban plazma konsantrasyonu ile birkaç FD sonlanım noktası (faktör-Xa inhibisyonu, PTZ, aPTT, Heptest) arasındaki farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) ilişki, geniş bir doz aralığının (günde iki kez 5 - 30 mg) uygulanmasından sonra değerlendirilmiştir. Rivaroksaban konsantrasyonu ve Faktör Xa aktivitesi arasındaki ilişkiyi en iyi açıklayan yöntem Emaks modeli olmuştur. PTZ için genellikle doğrusal keşiştirme modeli verileri daha iyi açıklamaktadır. Kullanılan farklı PTZ reaktiflerine bağlı olarak, eğim önemli oranda değişiklik sergilemiştir. Neoplastin PTZ kullanıldığında başlangıç PTZ değeri yaklaşık 13 saniye, eğim ise 3 ila 4 s/(100 mikrogram/l) olmuştur. Faz II ve III çalışmalarındaki FK/FD analizlerinin sonuçları sağlıklı kişilerde elde edilen verilerle tutarlılık sergilemiştir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar

Yaşlı hastalar, temel olarak düşük total ve renal klerense (belirgin) bağlı olarak yaklaşık 1.5 kat yüksek ortalama EAA değerleri ile genç hastalardan daha yüksek plazma konsantrasyonları sergilemiştir. Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Cinsiyet

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

Vücut ağırlığı:

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

Çocuklar ve ergenler:

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

Etnik farklılıklar:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Şiddetli karaciğer yetmezliği izlenen hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

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

VOXABAN, Child Pugh B ve C derecesinde sirozlu olan hastalar dahil olmak üzere koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı izlenen hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi ölçümü yoluyla değerlendirilen renal fonksiyonda azalmayla ilişkili olarak, rivaroksaban maruziyetinde artış vardır.

Hafif (kreatinin klerensi: 50-80 mL/dk), orta (kreatinin klerensi: 30-49 mL/dk) ya da ciddi (kreatinin klerensi: 15 – 29 mL/dk) renal yetmezliği olan bireylerde, rivaroksaban plazma konsantrasyonları (EAA) sırasıyla 1,4, 1,5 ve 1,6 kat artmıştır.

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

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

Kreatinin klerensi <15 ml/dak. olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. VOXABAN, kreatinin klerensi 15 - 29 ml/dak. olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hafif, orta ya da ciddi böbrek yetmezliği olan bireylerde, FXa aktivitesinin genel inhibisyonu sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sırasıyla 1,5, 1,9 ve 2,0 kat artmıştır; PTZ uzaması benzer şekilde sırasıyla 1,3, 2,2 ve 2,4 kat artmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol Pardeck Delta M
Kroskramelloz Sodyum
Hidroksi Propil Metilseluloz E5 LV Prem
Sodyum Lauril Sülfat
Mikrokristalin Selüloz Ph 102
Magnezyum Stearat
Opadry 03F220114 Yellow Powder (Hypromellose, Polietilen Glikol/Makrogol, Sarı Demir Oksit, Titanyum Dioksit)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC- Al blisterlerde, 56 ve 168 tablet halinde karton kutuda ambalajlanarak sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
34768 Ümraniye / İSTANBUL / TÜRKİYE
Tel: +90 (216) 633 60 00
Fax: +90 (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2021/414

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.11.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ