

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XARELTO® 2.5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Rivaroksaban 2.5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 35.70 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde BAYER logosu, diğer yüzünde 2.5 ve bir üçgen baskısı bulunan açık sarı, yuvarlak, bikonveks, 6 mm çapında ve 9 mm eğrilik yarıçapında film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

XARELTO, 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).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji ve uygulama sıklığı

Oral kullanım içindir.

AKS sonrası önerilen doz, günde iki kez 2.5 mg XARELTO tablettir. XARELTO 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.

##### Uygulama süresi

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.

AKS sonrası hastalar kardiyovasküler olaylar açısından risk altında olmaya devam ederler. Bu

nedenle uzatılmış tedavi bu hastalar için faydalı olabilir.

### **Uygulama şekli**

Oral olarak günde iki kez XARELTO 2.5 mg tablet alınmalıdır. XARELTO yemeklerle birlikte ya da ayrı alınabilir.

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

Ezilen XARELTO tablet gastrik tüp yoluyla uygulanabilir. XARELTO uygulanmadan önce tüpün gastrik pozisyonda olduğu doğrulanmalıdır. Ezilen tablet az miktarda suyla birlikte gastrik tüp içine verilmeli ve bunu takiben tüp suyla yıkanmalıdır. (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

XARELTO 2.5 mg ile tedaviye, AKS olay indeksinin (revaskülarizasyon prosedürleri dahil) stabilizasyonundan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. XARELTO, hastanın hastaneye kabulünden en erken 24 saat sonra başlatılmalıdır. XARELTO 2.5 mg tedavisi, parenteral antikoagülasyon tedavisinin normalde kesileceği zaman başlatılmalıdır.

Eğer bir doz unutulursa, hasta bir sonraki XARELTO dozunu alacağı saatte her zamanki önerilen dozunu almaya devam etmelidir.

Tedavinin Vitamin K Antagonistlerinden (VKA) XARELTO'ya değiştirilmesi

VKA tedavisi gören hastalarda tedavinin XARELTO'ya değiştirilmesinde, XARELTO alınmasının ardından Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR) değerleri yalancı yükselme gösterecektir. INR, XARELTO'nun 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 XARELTO'dan Vitamin K antagonistlerine (VKA) değiştirilmesi

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

XARELTO tedavisinden VKA tedavisine geçiş yapılan hastalarda  $INR \geq 2.0$  olana dek VKA eşzamanlı olarak verilmelidir. Değişim periyodunun ilk iki gününde uygulanan standart başlangıç VKA dozu ardından VKA dozu, INR testine göre ayarlanmalıdır. Hastalar XARELTO ve VKA kullanırken INR 24 saatten önce test edilmemelidir (önceki dozdan sonra ve sonraki XARELTO dozundan önce). XARELTO'nun kesilmesinin ardından son dozdan 24 saat sonra INR testi güvenilir biçimde yapılabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Tedavinin parenteral antikoagülanlardan XARELTO'ya değiştirilmesi

Parenteral antikoagülan ile tedavi edilen hastalarda parenteral antikoagülan kesilir ve XARELTO tedavisine parenteral ilacın (örn. düşük molekül ağırlıklı heparin [DMAH]) bir

sonraki dozundan 0-2 saat önce ya da sürekli uygulanan parenteral ilacın (örn. intravenöz fraksiyone olmayan heparin) kesilme zamanında başlanır.

Tedavinin XARELTO'dan parenteral antikoagülanlara değiştirilmesi

XARELTO kesilir ve sonraki XARELTO dozu zamanında parenteral antikoagülanın ilk dozu uygulanır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hafif (kreatinin klerensi: 50-80 ml/dak) ve orta (Kreatinin klerensi < 50-30 ml/dak) derecede böbrek yetmezliği olan hastalara XARELTO uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardan (Kreatinin klerensi < 30-15 ml/dak) elde edilen kısıtlı klinik veriler, bu hasta popülasyonunda rivaroksaban plazma düzeylerinin anlamlı derecede arttığına işaret etmektedir. Bu nedenle, XARELTO bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

#### **Karaciğer yetmezliği:**

XARELTO, 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).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşından küçüklerde güvenlik ve etkililiği bilinmemektedir. Bu konuda veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, 18 yaşından küçüklerde XARELTO kullanımı önerilmemektedir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

#### **Diğer:**

Cinsiyet: Cinsiyete bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Vücut ağırlığı: Vücut ağırlığına bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Etnik farklılıklar: Etnik farklılıklara bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

### 4.3 Kontrendikasyonlar

XARELTO aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Rivaroksabana ya da tablet içeriğindeki diğere maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. bölüm 6. Farmasötik özellikler),
- Klinik olarak anlamlı aktif kanaması olan hastalarda (ör. intrakraniyal kanama, gastrointestinal kanama),
- 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.
- Kalıcı bir santral venöz veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda fraksiyone olmayan heparin (UFH) kullanılan durumlar veya XARELTO'dan başka bir tedaviye ya da başka bir tedaviden XARELTO'ya geçiş yapılan koşullar (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli) hariç olmak üzere, herhangi bir diğere antikoagülan ilaçla [örn. UFH, düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin vb.), heparin türevleri (fondaparinux vb.) oral antikoagülanlar (varfarin, apiksaban, dabigatran vb.)] eşzamanlı tedavi.
- 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).
- Child Pugh B ve C'li sirotik hastalar 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

Eşzamanlı tedavi:

Azol antimikotikler (ör. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol ve posakonazol gibi) ya da insan immun yetmezlik virüsü (HIV) proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) ile sistemik tedavi gören hastalarda eş zamanlı olarak XARELTO önerilmemektedir. Bu ilaçlar hem CYP 3A4'ün, hem de P-glikoprotein (P-gp) güçlü inhibitörleridir. 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 Diğere tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğere etkileşim şekilleri).

Bununla birlikte orta dereceli CYP 3A4 inhibitörü olan azol antimikotik flukonazol rivaroksaban maruziyeti üzerinde daha az etkilidir ve eşzamanlı kullanılabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğere tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğere etkileşim şekilleri).

Eğer hastalar eşzamanlı olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), trombosit agregasyon inhibitörleri ya da diğer antitrombotikler gibi hemostazı etkileyen ilaçlar ile tedavi ediliyorsa dikkatli olunmalıdır. Ülseratif gastrointestinal hastalık riski olan hastalar için uygun profilaktik tedavi göz önünde bulundurulabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

AKS sonrasında XARELTO ve ASA ya da XARELTO ve ASA ile birlikte klopidogrel/tiklopidin ile tedavi edilen hastalar; ancak beklenen faydanın kanama riskinden fazla olması durumunda kronik olarak alınan NSAİİ'leri eşzamanlı kullanabilir.

**Böbrek yetmezliği:**

XARELTO, orta derecede böbrek yetmezliği olan (Kreatinin klerensi < 50-30 ml/dak) ve eşzamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran ilaçlar almakta olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda rivaroksaban plazma düzeyleri, kanama riskinde artışa yol açabilecek şekilde anlamlı derecede (ortalama 1.6 kat) yükselebilir. Altta yatan hastalığa bağlı olarak, bu hastaların hem kanama, hem de tromboz riski artmıştır. Kısıtlı klinik veriler nedeniyle XARELTO, kreatinin klerensi <30-15 ml/dak olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Ciddi böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi <15 ml/dak) olan hastalar için klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, XARELTO'nun bu türlü hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Ciddi böbrek yetmezliği olan ya da kanama riski yüksek hastalar ve azol-antimikotikler veya HIV proteaz inhibitörleri ile eş-zamanlı sistemik tedavi gören hastalar, tedavi başlatıldıktan sonra kanama komplikasyonlarının belirtilerine karşı dikkatle izlenmelidir.

**Önceden inme ya da geçici iskemik atak (TİA) geçirmiş hastalar:**

Önceden inme veya TİA geçirmiş olan hastalarda AKS tedavisi için XARELTO 2.5 mg kullanılması 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.

**Kanama riski:**

XARELTO, 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

Diğer antikoagülanlarda olduğu gibi, XARELTO kullanan hastalar kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. Kanama riskinin arttığı durumlarda dikkatli bir şekilde

kullanılması önerilmektedir. Şiddetli kanama meydana gelirse, XARELTO uygulaması kesilmelidir.

Klinik çalışmalarda, mukoza kanaması (epistaksis, dişeti kanaması, gastrointestinal kanama, genitoüriner kanama gibi) ve anemi, tek veya ikili anti-platelet tedavisinin en üst noktasındaki uzun süreli rivaroksaban tedavisinde daha sık görülmüştür. Gizli kanama tespitinde yeterli klinik incelemeye ek olarak, hemogloblin/hematokrit laboratuvar testlerinin yapılmasının değerli olabileceği kabul edilmektedir.

Aşağıda ayrıntıları verilen çeşitli hasta alt grupları artan kanama riski altındadır. Bu nedenle bilinen artmış kanama riski olan hastalarda XARELTO'nun ikili anti-platelet tedavileri ile kombinasyon halinde kullanımı, aterotrombotik olayların önlenmesi açısından yarara göre dengelenmelidir. Bununla birlikte bu hastalar tedavinin başlamasından sonra kanama komplikasyonları ile anemi belirtileri ve semptomları açısından dikkatle izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

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

Rivaroksaban tedavisi rutin maruziyet izlemesi gerektirmemesine karşın, rivaroksabana maruz kalma bilgisinin klinik kararların verilmesine yardımcı olabileceği bazı istisnai durumlarda, ör. doz aşımı ve acil cerrahi, rivaroksaban düzeylerinin kalibre edilmiş kantitatif anti-faktör Xa testi ile ölçülmesi faydalı olabilir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Antiplatelet ajanları olan aspirin ve klopidogrel/tiklopidin ile kombinasyon halinde kullanılan XARELTO'nun etkililiği ve güvenliliği araştırılmıştır. Prasugrel veya tikagrelor gibi diğer antiplatelet ajanları ile kombinasyon halinde tedavi çalışılmamıştır ve dolayısıyla önerilmemektedir.

Tedavi dönemi boyunca antikoagülasyon uygulamasına uygun klinik gözetim önerilmektedir.

Aşağıdaki AKS hastalarında dikkatli kullanılmalıdır:

- 75 yaş üstünde olan AKS hastalarında, tek başına ASA veya ASA + klopidogrel veya tiklopidin ile eşzamanlı uygulandığında,
- vücut ağırlığı düşük olan (60 kg'den az) AKS hastalarında, tek başına ASA veya ASA + klopidogrel veya tiklopidin ile eşzamanlı uygulandığında.

İnvaziv prosedür ve cerrahi müdahale öncesinde ve sonrasında doz önerileri:

İnvaziv bir işlem ya da cerrahi müdahale gerektiğinde, mümkünse ve hekimin klinik değerlendirmesine bağlı olarak XARELTO 2.5 mg'ın kullanımı müdahaleden en az 12 saat önce sonlandırılmalıdır. Eğer bir hastaya elektif cerrahi operasyon uygulanacaksa ve antitrombosit etki istenmiyorsa, trombosit agregasyon inhibitörleri uygun şekilde kesilmelidir. İşlem geciktirilemiyorsa, müdahalenin aciliyetine karşı kanama riskindeki artış değerlendirilmelidir.

Klinik durum izin veriyorsa ve yeterli hemostaz sağlanmışsa invaziv işlem ya da cerrahi müdahaleden hemen sonra mümkün olan en kısa sürede XARELTO yeniden başlatılmalıdır (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Spinal/epidural anestezi veya ponksiyon

Nöralaksiyal (epidural/spinal) anestezi ya da spinal/epidural ponksiyon uygulandığında, tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antitrombotik ajanlarla tedavi gören hastalar, uzun dönemli veya kalıcı paraliz ile sonuçlanabilecek epidural ya da spinal hematoma gelişimi açısından risk altındadır.

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

Hastalar nörolojik hasarın belirti ve bulgularına karşı sık aralarla izlenmelidir (ör. bacaklarda hissizlik ya da zayıflık, bağırsak ya da mesane disfonksiyonu). Eğer nörolojik hasar tespit edilirse, acil tanı ve tedavi gereklidir.

Doktor, antikoagüle durumdaki ya da tromboprolaksi için antikoagüle edilecek hastalarda nöralaksiyal müdahaleden önce potansiyel yarara karşı riski göz önünde bulundurmalıdır. Bu tür durumlarla ilgili olarak, tek başına ASA ile birlikte veya ASA + klopidogrel veya tiklopidin ile birlikte 2,5 mg XARELTO kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

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

Rivaroksabanın antikoagülan etkisinin düşük olduğu tahmin edilen durumlar, epidural kateter veya lomber ponksiyon yerleştirme veya çıkarma işlemi için en iyi koşulları sağlar (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bununla birlikte, bir hastada yeterli ölçüde düşük antikoagülan etkiye ulaşmak için gereken zaman kesin olarak bilinmemektedir.

Platelet agregasyon inhibitörleri, üreticinin kullanma talimatlarında önerilen şekilde kesilmelidir.

Geriatric popülasyon  
Artan yaş kanama riskini artırabilir.

Yardımcı maddeler ile ilgili bilgi:

XARELTO laktöz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Farmakokinetik etkileşimler:

Rivaroksaban, temel olarak, değişmemiş ilacın, P-glikoprotein (P-gp) / meme kanseri direnç proteini (Bcrp) taşıyıcı sistemlerini de içeren, sitokrom P450 (CYP 3A4, CYP 2J2) aracılı hepatik metabolizması ve renal atılımı ile temizlenir.

Rivaroksaban, CYP 3A4 ya da diğer herhangi bir majör CYP izoformunu inhibe etmez ya da indüklemez.

CYP 3A4 ve P-gp inhibitörleri:

XARELTO'nun güçlü CYP 3A4 ve P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı hepatik ve renal klerensini azaltabilir ve böylece sistemik maruziyeti anlamlı düzeyde arttırabilir.

XARELTO'nun güçlü bir CYP 3A4 ve P-gp inhibitörü olan azol-antimikotik ketokonazol (400 mg günde bir kez) ile eşzamanlı kullanımı, ortalama rivaroksaban kararlı durum EAA'sında 2.6 kat artış ve ortalama rivaroksaban  $C_{maks}$ 'ında 1.7 kat artış ile farmakodinamik etkilerinde anlamlı artışa neden olur.

XARELTO'nun güçlü bir CYP 3A4 ve P-gp inhibitörü olan HIV proteaz inhibitörü ritonavir (600 mg günde iki kez) ile eşzamanlı kullanımı, ortalama rivaroksaban kararlı durum EAA'sında 2.5 kat artış ve ortalama rivaroksaban  $C_{maks}$ 'ında 1.6 kat artış ile farmakodinamik etkilerinde anlamlı artışa neden olur. Bu nedenle, XARELTO'nun eşzamanlı olarak azol antimikotikler ya da HIV proteaz inhibitörleri ile sistemik tedavi gören hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Rivaroksabanın eliminasyon yollarından (CYP 3A4 ya da P-gp) sadece birini kuvvetli şekilde inhibe eden diğer etkin maddelerin, rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını daha düşük bir düzeyde arttırması beklenmektedir.

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. EAA ve  $C_{maks}$ 'ın normal değişkenlik boyutlarına yakın olan bu artışın klinik önem taşımadığı kabul edilmektedir.

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 olur. Bu artış, normal EAA ve  $C_{maks}$  değişkenlik sınırları içindedir ve klinik önem taşımadığı kabul edilmektedir.

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. Bu artış EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinin normal değişkenlik sınırları içindedir ve klinik olarak önemli olmadığı düşünülmektedir (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

CYP 3A4 indükleyicileri:

XARELTO'nun 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. XARELTO'nun diğer güçlü CYP 3A4 indükleyicileri (ör. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ya da St. John bitkisi (sarı kantaron otu)) 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.



Günde iki kez XARELTO 2.5 mg ile tedavi edilen AKS hastalarında güçlü CYP 3A4 indükleyicileri dikkatli kullanılmalıdır.

#### Antikoagülanlar:

Enoksaparin (40 mg tek doz) ile XARELTO'nun (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).

Klopidogrel (300 mg yükleme dozu, ardından 75 mg idame dozu) (XARELTO 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).

#### 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).

#### Varfarin:

Tedavinin varfarinden (INR 2.0 - 3.0) XARELTO'ya (20 mg) ya da XARELTO'dan (20 mg) varfarine (INR 2.0 - 3.0) değiştirilmesi PTZ/INR (Neoplastin) testinde beklenenden fazla artışa (12'ye varan INR değerleri gözlenebilir) yol açmıştır; aPTT, Faktör Xa (Fxa) aktivite inhibisyonu ve endojen trombin potansiyeli ise aditif olmuştur.

Değişim periyodu sırasında XARELTO'nun 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 XARELTO 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 XARELTO arasında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

#### Gıda ve süt ürünleri:

XARELTO 2.5 mg gıdalarla birlikte ya da ayrı alınabilir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

#### Herhangi bir etkileşimi bulunmayan ilaçlar:

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).

Proton pompa inhibitörü omeprazol, H2 reseptör antagonisti ranitidin, antasit alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit, naproksen, klopidogrel ya da enoksaparin ile birlikte uygulama, rivaroksabanın biyoyararlanımını ve farmakokinetiğini etkilememiştir.

XARELTO, 500 mg ASA ile birlikte uygulandığında, önemli farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşimler gözlenmemiştir.

Laboratuvar parametreleri ile etkileşim:

XARELTO'nun etki mekanizmasına uygun olarak beklendiği üzere, pıhtılaşma parametresi testleri (PTZ, aPTT, HepTest®) etkilenmemektedir (bkz 5.1 Farmakodinamik özellikler).

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye:** Gebelik kategorisi: C'dir.

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

XARELTO çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda sadece etkili bir kontrasepsiyon ile kullanılmalıdır.

**Gebelik dönemi:**

Gebe kadınlarda XARELTO'nun güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm "5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri"). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Sıçanlar ve tavşanlarda rivaroksaban, farmakolojik etki mekanizmasına bağlı plasental değişiklikler ile birlikte (örn. hemorajik komplikasyonlar), üreme toksisitesine yol açan-belirgin maternal toksisite göstermiştir. Herhangi bir primer teratojenik potansiyel bulunmamıştır. İntrinsek kanama riski ve rivaroksabanın plasentaya geçtiği yönündeki veriler nedeniyle XARELTO gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

**Laktasyon dönemi:**

Emziren kadınlarda XARELTO'nun güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen veriler rivaroksabanın süte geçtiğini göstermektedir. Bu nedenle XARELTO emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm "4.3 Kontrendikasyonlar", bölüm "5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri"). Emzirmeyi bırakma veya tedaviyi kesme/tedaviden kaçınma yönünde karar verilmelidir.

**Üreme yeteneği / Fertilite:**

Rivaroksaban 200 mg/kg'a kadar erkek ya da dişi fertilitesi üzerinde etki göstermemiştir.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

XARELTO'nun araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi minördür. 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

XARELTO'nun güvenliliği majör alt ekstremitelerle ilgili ortopedik ameliyat (total kalça replasmanı ya da total diz replasmanı) geçiren ve 39 güne kadar olan süreyle 10 mg rivaroksaban tedavisi uygulanan 6097 hastanın dahil olduğu dört faz III çalışmasında, medikal olarak tedavi edilmesi gereken hastaneye yatırılmış 3997 hastada ve 3 hafta süreyle günde iki kez 15 mg XARELTO ardından günde tek doz 20 mg ya da 21 aya kadar günlük 20 mg ile tedavi edilen 4556 hastanın katıldığı üç faz III VTE tedavisi çalışmasında değerlendirilmiştir.

Ek olarak XARELTO'nun güvenliliği, en az bir doz XARELTO ile tedavi edilen non-valvüler atrial fibrilasyonu olan 7750 hastanın dahil olduğu iki faz III çalışmasında ve bu çalışmaların yanı sıra ASA ya da ASA ile birlikte klopidogrel veya tiklopidine ek olarak en az bir doz 2.5 mg (günde iki kez) ya da 5 mg (günde iki kez) XARELTO almış 10225 AKS hastasında değerlendirilmiştir.

Rivaroksaban alan hastalarda en sık bildirilen advers olaylar kanamalardır (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı). En sık bildirilen kanamalar ( $\geq$  %4) epistaksis (%5.9) ve gastrointestinal sistem kanamasıdır (%4.2). En az bir doz rivaroksaban almış olan hastaların toplam %67'si tedavi ile ortaya çıkan advers olay bildirmiştir. Advers olay gözlenen hastaların yaklaşık %22'sinde araştırmacı tarafından olayların tedavi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Kalça ya da diz replasmanı ameliyatı geçiren ve 10 mg XARELTO ile tedavi edilen hastaların ve medikal olarak tedavi edilmesi gereken hastaneye yatırılmış hastaların sırasıyla yaklaşık %6.8'inde ve %12.6'sında kanama ve sırasıyla yaklaşık %5.9'unda ve %2.1'inde anemi ortaya çıkmıştır. Günde iki kez 15 mg ardından günde tek doz 20 mg XARELTO ile derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner embolizm (PE) tedavisi yapılan hastalarda ya da günde tek doz 20 mg XARELTO ile rekürren DVT ve pulmoner emboli (PE) koruması yapılan hastalarda kanama olayı oranı yaklaşık %22.7 ve anemi olayı oranı yaklaşık %2.2 olmuştur. İnme ve sistemik emboli önlenmesi için tedavi edilen hastalarda her tip ve şiddetteki kanama oranı 28/100 hasta yılı ve anemi oranı 2.5/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir. AKS sonrası KV ölüm ve MI'nın önlenmesi için tedavi edilen hastalarda her tip ve şiddetteki kanama oranı 22/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir. Anemi oranı 1.4/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir.

XARELTO 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 bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

**Faz III çalışmalarındaki (RECORD 1-4, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS ve EINSTEIN (DVT/PE/Extension) Çalışmaları havuzu) hastalarda bildirilen, tedaviye bağlı aniden ortaya çıkan tüm advers ilaç reaksiyonları**

#### **Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları**

Yaygın: Anemi (ilgili laboratuvar parametreleri dahil)

Yaygın olmayan: Trombositemi (trombosit sayısı artışı dahil)<sup>A</sup>

### **Bağışıklık Sistemi Hastalıkları**

Yaygın olmayan: Allerjik reaksiyon, allerjik dermatit

### **Sinir Sistemi Hastalıkları**

Yaygın: Baę dönmesi, bağ ağrısı,

Yaygın olmayan: Serebral ve intrakranial kanama, senkop

### **Göz Hastalıkları**

Yaygın: Gözde kanama (Konjunktival kanama dahil)

### **Kardiyak Hastalıklar**

Yaygın olmayan: Taşikardi

### **Vasküler Hastalıklar**

Yaygın: Hipotansiyon, hematom

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Epistaksis, hemoptizi

### **Gastrointestinal Hastalıklar**

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

Yaygın olmayan: Ağzı kuruluşu

### **Hepatobiliyer Hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hepatik fonksiyon anormallığı

Seyrek: Sarılık

### **Deri ve Derialtı Dokusu Hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: Ürtiker

### **Kas-İskelet Bozuklukları, Baę Dokusu ve Kemik Hastalıkları**

Yaygın: Ekstremitte ağrısı<sup>A</sup>

Yaygın olmayan: Hemartroz

Seyrek: Kas kanaması

Bilinmeyen: Kanamaya sekonder kompartman sendromu

### **Böbrek ve İdrar Hastalıkları**

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

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

### **Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar**

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

Yaygın olmayan: İyi hissetmeme (malezi dahil),

Seyrek: lokalize ödem<sup>A</sup>

## **Araştırmalar**

Yaygın: Transaminaz artışı

Yaygın olmayan: Kan bilirubin artışı, alkalen fosfataz artışı<sup>A</sup>, LDH artışı<sup>A</sup>, lipaz artışı<sup>A</sup>, amilaz artışı<sup>A</sup>, GGT artışı<sup>A</sup>

Seyrek: Konjuge bilirubin artışı (ALT artışı ile birlikte ya da değil)

## **Yaralanma, Zehirlenme ve Prosedürel Komplikasyonlar**

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

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

<sup>A</sup>: alt ekstremitelerin majör ortopedik cerrahisi sonrasında gözlenmiştir

<sup>B</sup>: VTE tedavisinde <55 yaş kadınlarda çok yaygın olarak gözlenmiştir

<sup>C</sup>: AKS sonrası önlem tedavisinde (perkütan girişimin ardından) yaygın olmayan olarak gözlenmiştir.

ADR terimleri MedDRA versiyon 14.1 ile uyumludur

## **Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı**

Farmakolojik etki şekline bağlı olarak, XARELTO posthemorajik anemi ile sonuçlanabilecek, herhangi bir doku ve organda gelişebilecek açık ya da gizli kanama riskinde artışla ilişkili 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 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, mukoza kanaması (epistaksis, dişeti kanaması, gastrointestinal kanama, genitoüriner kanama gibi) ve anemi, VKA tedavisiyle kıyaslandığında uzun süreli rivaroksaban tedavisinde daha sık görülmüştür. Gizli kanama tespitinde yeterli klinik incelemeye ek olarak, hemoglobin/hematokrit laboratuvar testlerinin yapılmasının değerli olabileceği kabul edilmektedir. Kanama riski belirli hasta gruplarında (örn. kontrol edilmeyen şiddetli arteriyel hipertansiyon) ve/veya hemostazı etkileyen eş zamanlı tedavilerde artabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri / Kanama riski). Adet kanaması şiddetlenebilir ve/veya 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.

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

## **Pazarlama sonrası gözlemler**

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası dönemde Xarelto ile zamansal ilişki içinde bildirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilen bu advers olayların sıklığı tahmin edilememektedir.

Bağıışıklık sistemi hastalıkları: Anjiyoödem ve alerjik ödem (Toplu faz III çalışmalarda bu olaylar yaygın olmayan sıklıkta görölmüştür ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ )).  
Hepatobiliyer hastalıklar: Kolestaz, Hepatit (hepatosellüler hasar dahil) (Toplu faz III çalışmalarda bu olaylar seyrek görölmüştür ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ )).  
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları: Trombositopeni (Toplu faz III çalışmalarda bu olaylar yaygın olmayan sıklıkta görölmüştür ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ )).

#### 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**

Kanama komplikasyonu ya da diğer advers reaksiyonlar olmaksızın 600 mg'a kadar nadir doz aşımı olguları bildirilmiştir. Sınırlı emilim nedeniyle  $\geq 50$  mg supratherapötik dozlarda ortalama plazma maruziyetinde tavan etkisi beklenir.

Rivaroksabanın farmakolojik etkisini antagonize eden spesifik bir antidot bulunmamaktadır. XARELTO doz aşımı durumunda emilimi azaltmak için aktif kömür kullanımı düşünülebilir. Plazma proteinlerine bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle rivaroksabanın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

Rivaroksaban kullanan bir hastada kanama meydana gelirse, bir sonraki doz verilmemeli ya da uygun ise tedavi kesilmelidir. Rivaroksabanın yarı ömrü yaklaşık 5-13 saattir. Tedavi kanamanın şiddetine ve yerine göre uygulanmalıdır. Gerektiğinde mekanik kompresyon (örn. şiddetli epistaksis olgusunda), kanama kontrolü işlemleri ile birlikte cerrahi hemostaz, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünleri (anemi ya da koagülopatiye göre kırmızı kan hücresi, taze donmuş plazma) ya da trombosit gibi uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Kanama yukarıdaki önlemlerle kontrol edilemediğinde protrombin kompleks konsantratu (PCC), aktive protrombin kompleks konsantratu (APCC) ya da 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. Bu öneri klinik olmayan verilere dayandırılarak yapılmaktadır. Rekombinant Faktör VIIa'nın yeniden doz ayarlaması düşünülebilir ve kanamanın iyileşmesine dayalı olarak titre edilebilir. Majör kanamalar esnasında, lokal olarak uygun olma durumuna bağlı olarak, hematoloji uzmanı ile konsültasyon düşünülmelidir (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Protamin sülfat ve K vitamininin rivaroksabanın antikoagülan aktivitesini etkilemesi beklenmez.

Rivaroksaban alan hastalarda, traneksamik asit ile ilgili deneyim sınırlıyken, aminokaproik asit ve aprotinin ile deneyim yoktur. Rivaroksaban alan hastalarda sistemik hemostatik desmopresin kullanımıyla ilgili olarak fayda açısından bilimsel gerekçe veya deneyim de yoktur.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Direkt faktör Xa inhibitörleri  
ATC kodu: B01AF01

Etki mekanizması:

Rivaroksaban oral biyoyararlanımı olan oldukça selektif direkt bir Faktör Xa (FXa) inhibitörüdür.

Faktör X'in, FXa'ya intrinsek ve ekstrinsek yollarla aktivasyonu, kan koagülasyonu basamaklarında merkezi rol oynar. FXa, protrombini protrombinaz kompleksi aracılığıyla direkt olarak trombine dönüştürür ve sonunda bu reaksiyon fibrin pıhtı oluşumuna ve trombin ile trombositlerin aktivasyonuna neden olur. Koagülasyon basamaklarının amplifikasyon özelliğine bağlı olarak, FXa'nın bir molekülü 1000'den fazla trombin molekülü üretebilir. Ek olarak, protrombinaza bağlı FXa'nın reaksiyon oranı serbest FXa'ninkine karşılaştırıldığında 300.000 kat artar ve trombin üretiminin aşırı artmasına neden olur. FXa'nın seçici inhibitörleri, trombin üretiminin yoğunluğunu sonlandırabilir. Sonuç olarak, çeşitli spesifik ve global pıhtılaşma testleri rivaroksabandan etkilenir. İnsanlarda FXa aktivitesinin doza bağımlı şekilde inhibe olduğu gözlenmiştir. Rivaroksaban trombin (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) rivaroksaban farmakodinamiklerinin tersinirliğine ilişkin bir klinik farmakoloji çalışmasında, iki farklı PCC tipi olan 3 faktörlü PCC (Faktör II, IX ve X) ve 4 faktörlü PCC'nin (Faktör II, VII, IX ve X) tek dozlarının etkileri (50 IU/kg) değerlendirilmiştir. 3 faktörlü PCC ortalama Neoplastin PT değerlerini 30 dakika içinde yaklaşık 1,0 saniye düşürürken, 4 faktörlü PCC ile yaklaşık 3,5 saniyelik düşüşler gözlemlenmiştir. Buna karşın, 3 faktörlü PCC endojen trombin oluşumundaki değişiklikleri tersine çevirme açısından 4 faktörlü PCC'ye göre daha büyük ve daha hızlı bir genel etki sergilemiştir (bkz. bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

aPTT ve HepTest® de doza bağımlı şekilde uzarlar; ancak rivaroksabanın farmakodinamik etkisinin değerlendirmek için önerilmezler. Anti-faktör Xa aktivitesi de rivaroksabandan etkilenir; ancak, kalibrasyon için hiçbir standart mevcut değildir.

XARELTO ile rutin klinik tedavi sırasında koagülasyon parametrelerinin gözlenmesine gerek yoktur. Buna rağmen eğer klinik olarak endike ise rivaroksaban düzeyleri kalibre edilmiş kantitatif antifaktör Xa testleri ile ölçülebilir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

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 XARELTO'nun etkililiğini göstermek için tasarlanmıştır. Daha önce inme ya da TIA geçirmiş birkaç hasta bu programa dahil edilmiştir. Daha önce inme ya da TIA geçirmiş hastalardan elde edilen kısıtlı veriler, ASA ya da ASA ile birlikte klopidogrel/tiklopidin ile kombinasyon şeklinde kullanılan XARELTO 2.5 mg'ın (b.i.d.) bu hastalarda yeterli etkililiği sağladığını desteklemektedir. Pivotal çift kör ATLAS AKS 2 TIMI 51 çalışmasında yer alan 15526 hasta 3 tedavi grubundan birine 1:1:1 oranında randomize edilmiştir: oral olarak günde iki kez XARELTO 2.5 mg grubu, oral olarak günde iki kez XARELTO 5 mg grubu ya da günde iki kez plasebo grubu. 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.

XARELTO, plasebo ile karşılaştırıldığında KV ölüm, MI ya da inmenin primer birleşik sonlanım noktasını anlamlı oranda azaltmıştır. Ek olarak; ilk sekonder sonlanım noktası (tüm nedenlerden ölüm, MI ya da inme) anlamlı oranda azalmıştır (bkz. Tablo 1). Konjestif kalp yetmezliği (KKY) öyküsü olan bireyler rivaroksaban tedavisinden önemli derecede fayda sağlamıştır (bkz. Tablo 1). Bir başka analizde, 2.5 mg b.i.d. (HR: 0.70, %95 CI: 0.51, 0.97) ve 5 mg b.i.d. (HR: 0.70, %95 CI: 0.51, 0.98) gruplarında plasebo ile karşılaştırıldığında stent trombozu insidans oranlarında farklılıklar olduğu gösterilmiştir (bkz. Tablo 1). Temel güvenlilik sonucuna (Koroner arter bypass greft [CABG] ile ilişkili olmayan TIMI [Thrombolysis In Myocardial Infarction] majör kanama olayları) ait insidans oranları, XARELTO ile tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla yüksektir (bkz. Tablo 2); insidans oranları yaşamı tehdit eden kanama olaylarında da aynıdır; fakat ölümcül kanama olayları intravenöz inotropik ilaçlar ile tedavi gerektiren hipotansiyon ve devam eden kanamaya yönelik cerrahi müdahale bileşenleri için XARELTO ve plasebo arasında dengelenmiştir.

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 XARELTO 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 AKS sonrası hastalarda kardiyovasküler olayların önlenmesi için tek başına ASA ya da ASA ve tienopiridin ile kombinasyon şeklinde günde iki kez 2.5 mg rivaroksaban kullanılmalıdır.



**Tablo 1: Faz III ATLAS TIMI 51'den elde edilen etkililik sonuçları**

<b>Çalışma Popülasyonu</b>	<b>Yakın dönemde AKS geçiren hastalar<sup>a)</sup></b>	
<b>Tedavi Dozu</b>	<b>XARELTO 2.5 mg oral olarak b.i.d.</b>	<b>Plasebo</b>
	<b>N=5114</b>	<b>N=5113</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
	<b>Tehlike Oranı (%95 CI) P değeri<sup>b)</sup></b>	
<b>KV ölüm, MI ya da inme*</b>	313 (%6.1) 0.84 (0.72, 0.97) P=0.020	376 (%7.4)
<b>Tüm nedenlerden ölüm, MI ya da inme*</b>	320 (%6.3) 0.83 (0.72, 0.97) P=0.016	386 (%7.5)
<b>KV ölüm</b>	94 (%1.8) 0.66 (0.51, 0.86) P=0.002**	143 (%2.8)
<b>Ölüm</b>	103 (%2.0) 0.68 (0.53, 0.87) P=0.002**	153 (%3.0)
<b>MI</b>	205 (%4.0) 0.90 (0.75, 1.09) P=0.270	229 (%4.5)
<b>İnme</b>	46 (%0.9) 1.13 (0.74, 1.73) P=0.562	41 (%0.8)
<b>STENT trombozu<sup>c)</sup></b>	61 (%1.2) 0.70 (0.51, 0.97) P=0.033**	87 (%1.7)

a) modifiye tedaviye niyet popülasyonu

b) vs. plasebo; Log-sıra p-değeri

c) tedaviye niyet toplam popülasyonu

\* istatistiksel olarak üstün

\*\* nominal olarak anlamlı

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

<b>Çalışma Popülasyonu</b>	<b>XARELTO 2.5 mg oral olarak b.i.d.</b>	<b>Plasebo</b>
<b>Tedavi Dozu</b>	<b>N=5115</b>	<b>N=5125</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
	<b>Tehlike Oranı (%95 CI) P değeri b)</b>	
<b>CABG ile ilişkili olmayan TIMI majör kanama olayı*</b>	65 (%1.3) 3.46 (2.08, 5.77)P=<0.001	19 (%0.4)
<b>Ölümcül kanama olayı</b>	6 (%0.1)	9 (%0.2)
<b>Semptomatik intrakraniyal hemoraji</b>	14 (%0.3)	5 (%0.1)
<b>İntravenöz inotropik ilaçlarla tedavi gerektiren hipotansiyon</b>	3 (%0.1)	3 (%0.1)
<b>Devam eden kanama için cerrahi müdahale</b>	7 (%0.1)	9 (%0.2)
<b>48 saatlik dönemde 4 ya da daha fazla kan ünitesi transfüzyonu</b>	19 (%0.4)	6 (%0.1)

a) tedavi ile ortaya çıkan güvenlilik analiz seti

b) vs. plasebo; Log-sıra p-değeri

\* istatistiksel olarak anlamlı

Özel hasta grupları:

Etnik farklılıklar: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

Yaşlılar: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

Cinsiyet: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

Vücut ağırlığı: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

Karaciğer yetmezliği: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

Böbrek yetmezliği: bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Tablet alımından sonra rivaroksaban hızla emilir ve C<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub> değerlerini etkilemez. XARELTO 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 Cmaks bakımından tablete kıyasla %29 ve %56 azalma olduğu bildirilmiştir. İlaç salınımı ince bağırsak distalinde veya çıkan kolonda gerçekleştiğinde maruziyet daha da azalmaktadır. Rivaroksabanın midenin distaline uygulanmasından kaçınılmalıdır, bu durum emilimin ve buna bağlı olarak ilaç maruziyetinin azalmasına neden olabilir.

Ezilerek elma püresi içinde oral yoldan uygulanan veya ardından sıvı öğün alınmak üzere suda süspansiyon haline getirilerek gastrik tüpe uygulanan 20 mg rivaroksaban tablet ve bütün tablet ile benzer biyoyararlanım (EAA ve Cmaks) elde edilmiştir. Rivaroksabanın öngörülebilir, dozla orantılı farmakokinetik profili dikkate alındığında, bu çalışmada elde edilen biyoyararlanım bulgularının daha düşük rivaroksaban dozları için de geçerli olma ihtimali bulunmaktadır.

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

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 ve Bcrp taşıyıcı proteinlerinin bir substratıdır.

Değişmemiş rivaroksaban insan plazmasındaki en önemli bileşiktir, dolaşımda majör ya da aktif metaboliti bulunmaz. Yaklaşık 10 l/saat'lik sistemik klerensi ile rivaroksaban düşük klerensli bir ilaç olarak sınıflandırılabilir. 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 aralık), sırasıyla 47 (13 - 123) ve 9,2 (4,4 - 18) mikrogram/l olarak saptanmıştır.

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Geniş bir aralıktaki (günde iki kez 5-30 mg) dozda uygulama yapıldıktan sonra rivaroksaban plazma konsantrasyonu ile birçok FD sonlanım noktası (Faktör Xa inhibisyonu, PTZ, aPTT, Heptest) arasındaki farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) ilişki değerlendirilmiştir. Rivaroksaban konsantrasyonu ve Faktör Xa aktivitesi arasındaki ilişkiyi en iyi açıklayan yöntem Emaks modeli olmuştur. PTZ için genellikle doğrusal kesiştirme modeli verileri daha iyi açıklamaktadır. Kullanılan farklı PTZ reaktiflerine bağlı olarak, eğitim önemli oranda değişiklik sergilemiştir. Neoplastin PTZ kullanıldığında başlangıç PTZ değeri yaklaşık 13

saniye, eğri ise 3 ila 4 s/(100 mikrogram/l) olmuştur. Faz II ve III çalışmalarındaki FK/FD analizlerinin sonuçları sağlıklı kişilerde elde edilen verilerle tutarlılık sergilemiştir.

#### Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### 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 sergilerler (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

##### Cinsiyet

Erkek ve kadın hastalar arasında farmakokinetik özelliklerde klinik olarak belirgin farklılıklar yoktur (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

##### Vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığındaki uç noktaların (<50 kg vs >120 kg) rivaroksaban plazma konsantrasyonları üzerinde sadece küçük bir etkisi vardır (%25'ten daha az) (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

##### Çocuklar ve ergenler:

Çocuklar ve 18 yaşından küçük ergenlerde güvenlilik ve etkililik saptanmamıştır. (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

##### Etnik farklılıklar:

Beyaz, Afrikalı-Amerikalı, Latin kökenli, Japon ya da Çinli hastalar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik ile ilgili klinik olarak belirgin etnik farklılıklar gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

##### 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; PT uzamasında da benzer şekilde 2,1 kat artış gözlenmiştir. Orta derecede karaciğer yetmezliği izlenen hastalar rivaroksabana karşı daha duyarlı olduğundan konsantrasyon ve PT arasında daha dik bir FK/FD ilişkisi söz konusu olmuştur.

XARELTO, 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.

#### 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 <50-30 mL/dk) ya da ciddi (Kreatinin klerensi <30-15 mL/dk) renal yetmezliği olan bireylerde, rivaroksaban plazma konsantrasyonları (EAA) sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sırasıyla 1.4, 1.5 ve 1.6 kat artmıştır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Farmakodinamik etkilerde karşılık gelen artışlar daha belirgindir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 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.

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

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından rivaroksabanın diyalizle vücuttan uzaklaştırılması beklenmez.

Kreatinin klerensi <15 ml/dak olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. XARELTO, kreatinin klerensi 15-30 ml/dak olan ciddi böbrek yetmezliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Altta yatan hastalığa bağlı olarak, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar hem artmış kanama hem de artmış tromboz riski altındadır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik dışı veriler; güvenlilik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, fototoksosite, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve juvenil toksisitesi gibi konvansiyonel çalışmalar temelinde insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamaktadır.

Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında gözlemlenen etkiler, esasen rivaroksabanın aşırı farmakodinamik aktivitesinden kaynaklanmıştır. Sıçanlarda, klinik olarak anlamlı maruziyet düzeylerinde artan IgG ve IgA plazma düzeyleri 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 (doğum 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, anneler için toksik olan dozlarda yavru canlılığında azalma gözlemlenmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

- Mikrokristalin selüloz
- Kroskarmelloz sodyum
- Hipromelloz 5 cP
- Laktoz monohidrat
- Magnezyum stearat
- Sodyum lauril sülfat
- Sarı demir oksit (E172)
- Hipromelloz 15 cP
- Makrogol 3350
- Titanyum dioksit (E171)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi**

PP/Aluminyum folyo blister ambalaj.

56 ve 168 tabletlik kutularda.

### **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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad.

No: 53 34770 Ümraniye-İstanbul

Tel: 0216 528 36 00

Faks: 0216 645 39 50

## **8. RUHSAT NUMARASI**

136/59

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

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**