

## ▼ RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR HEKİMLER İÇİN REÇETELEME KILAVUZU

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); Tel: 0312 218 30 00, 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

Bu kılavuz, aşağıdaki endikasyonlarda Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın uygun kullanımını desteklemek amacıyla kullanılmalıdır:

- Non-valvüler atriyal fibrilasyonu (AF) olan uygun yetişkinlerde inme ve sistemik embolizmin önlenmesi
- Yetişkinlerde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) tedavisi ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi (hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastalarında kullanılması önerilmez)
- Alt Ekstremitelerin Majör Ortopedik Ameliyatını Geçiren Hastalarda, Venöz Tromboembolizmin (VTE) Önlenmesi
- Yüksek İskemik Olay Riski Altındaki Koroner Arter Hastalığı (KAH) veya Semptomatik Periferik Arter Hastalığı (PAH) Tanılı Yetişkin Hastalarda Aterotrombotik Olayların Önlenmesi
- Kardiyak biyobelirteçlerin yükseldiği akut koroner sendrom (AKS) sonrası yetişkinlerde anti-platelet tedavisiyle kombinasyon halinde aterotrombotik olayların önlenmesi

#### Bu kılavuz aşağıdaki bilgileri içermektedir:

- Dozlama önerileri
- Oral kullanım
- Perioperatif yönetim
- Kontrendikasyonlar
- Doz aşımı
- Kanama komplikasyonlarının yönetimi
- Koagülasyon testleri

#### Rivaroksaban içeren ilaçlar hekimler için reçeteleme kılavuzu

Reçeteleme Kılavuzu, Rivaroksaban içeren ilaçlar ile tedavi sırasında kanama riskini en aza indirmek için Rivaroksaban içeren ilaçların kullanımına yönelik öneriler sunar.

Reçeteleme kılavuzu, Rivaroksaban içeren ilaçların Kısa Ürün Bilgileri (KÜB)'nin yerini almaz.

#### Rivaroksaban içeren ilaçlar hasta uyarı kartı

Rivaroksaban içeren ilaçlar (2,5 mg, 10 mg, 15 mg ve 20 mg) için hekim tarafından hastalara, Hasta Uyarı Kartı verilmelidir. Lütfen, özellikle aşağıdaki koşulların sağlanması gerektiğini vurgulayarak hastalara antikoagülan tedavisinin etkilerini açıklayınız:

- Tedaviye uyum
- İlacı yemekle birlikte alma (yalnızca 15 mg ve 20 mg için)
- Kanama bulgu veya semptomlarını fark etme
- Ne zaman tıbbi yardım alınması gerektiği

Hasta uyarı kartı, tedaviyi yürüten hekimleri ve dış hekimlerini hastanın antikoagülan tedavisi konusunda bilgilendirecek ve acil durumlarda gerekli olan hasta iletişim bilgilerini içerecektir.

*Hastaya hasta uyarı kartını her zaman yanında taşıması ve her sağlık uzmanına göstermesi gerektiği söylenmelidir. Lütfen hastaya, aldıkları doza karşılık gelen hasta uyarı kartındaki uygun kutuyu işaretlemesi talimatını da veriniz.*

## İÇİNDEKİLER

Non-Valvüler AF'de İnmenin Önlenmesi	4
DVT ve PE Tedavisi ve Rekürren DVT ve PE'nin Önlenmesi	11
Alt Ekstremitelerin Majör Ortopedik Ameliyatını Geçiren Hastalarda, Venöz Tromboembolizmin (VTE) Önlenmesi	19
Koroner Arter Hastalığı (KAH) veya Semptomatik Periferik Arter Hastalığı (PAH)'nda Kullanım	26
AKSsk'de (Akut Koroner Sendromda Sekonder Koruma) Kullanım	33

## NON-VALVÜLER AF'DE İNMENİN ÖNLENMESİ

Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon,  $\geq 75$  yaş, diabetes mellitus, önceden inme veya geçici iskemik atak gibi bir veya birden fazla risk faktörü taşıyan non-valvüler atriyal fibrilasyon tanılı yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi.

## DOZLAMA ÖNERİLERİ

Non-valvüler AF'li hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde önerilen doz günde bir kez 20 mg'dır.



\* Orta derece veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen doz günde bir kez 15 mg'dır

### **Böbrek yetmezliği olan hastalar:**

Orta derece (kreatinin klirensi 30-49 ml/dk.) veya ciddi (15-29 ml/dk.) böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen doz günde bir kez 15 mg'dır. Sınırlı klinik veriler anlamlı ölçüde artan plazma konsantrasyonuna işaret ettiği için Rivaroksaban içeren ilaçlar ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi <15 ml/dk. olan hastalarda kullanılması önerilmez.

Rivaroksaban içeren ilaçlar eş zamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran başka ilaçlar almakta olan böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### **Tedavi Süresi:**

Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın tedavisine, inme önleme tedavisinin yararı potansiyel kanama riskine ağır bastığı sürece devam edilmelidir. Tedavi süresince antikoagülasyon uygulaması doğrultusunda klinik gözetim önerilir.

### **Unutulan doz:**

Bir doz unutulduğunda, hasta hemen Rivaroksaban içeren ilacı almalı ve ertesi gün önerilen şekilde günde bir doz ile devam etmelidir. Unutulan dozu dengelemek için aynı gün çift doz alınmamalıdır.

### **Stent yerleşimi ile PKG uygulanan non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalar:**

Oral antikoagülasyona ihtiyaç duyan ve stent yerleşimi ile PKG uygulanan non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda maksimum 12 ay süreyle P2Y<sub>12</sub> inhibitörüne ek olarak günde bir doz 15 mg (veya orta derece böbrek yetmezliği [kreatinin klirensi 30-49 mL/dk.] olan hastalarda günde bir doz 10 mg Rivaroksaban) olarak düşük doz Rivaroksaban içeren ilaç kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır.

### **Kardiyoversiyon uygulanan hastalar:**

Kardiyoversiyona ihtiyaç duyabilecek hastalarda Rivaroksaban içeren ilaç tedavisi başlatılabilir veya sürdürülebilir. Daha önce antikoagulan tedavisi almamış hastalarda transözofageal ekokardiyografi (TEE) kılavuzluğunda kardiyoversiyon uygulanması durumunda, yeterli antikoagülasyonun sağlanması için Rivaroksaban içeren ilaç tedavisi kardiyoversiyondan en az 4 saat önce başlatılmalıdır.



Tedaviler arasında geçiş esnasında, kanama riskini en aza indirirken, yeterli antikoagülasyonun sağlanmasından emin olmak önemlidir.

VKA tedavisine geçişte, INR değeri  $\geq 2.0$  olana dek Rivaroksaban içeren ilaç ve VKA birlikte kullanılmalıdır. Geçiş döneminin ilk iki günü boyunca standart VKA başlangıç dozu uygulanmalı ve ardından INR testine göre belirlenen VKA dozu ile devam edilmelidir.

**INR ölçümü Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın antikoagülan aktivitesinin ölçümü için uygun değildir.** Hastalar eş zamanlı olarak Rivaroksaban içeren ilaç ve VKA kullanırken, **INR ertesini gün, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozundan hemen önce test edilmelidir (test bir önceki dozu takip eden 24 saat içinde yapılmamalıdır; daha erken yapıldığında Rivaroksaban içeren ilaçlar INR sonucunu etkileyecektir).** Rivaroksaban içeren ilaç kesildiğinde, 24 saat sonra elde edilen INR değerleri VKA dozlamasını güvenilir şekilde yansıtır.

### PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLARDAN RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'A GEÇİŞ

- İntravenöz fraksiyone olmayan heparin gibi sürekli parenteral ilaç uygulanan hastalar: Rivaroksaban içeren ilaçlar, ilaç kesildiğinde başlatılmalıdır.
- Sabit dozlama şeması ile Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH) gibi parenteral ilaç kullanan hastalar: parenteral ilaç kesilmeli ve Rivaroksaban içeren ilaçlar, planlanan bir sonraki parenteral ilaç uygulamasından 0-2 saat önce başlatılmalıdır.

### RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'DAN PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLARA GEÇİŞ

İlk parenteral antikoagülan dozu, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozunun alınması gereken zamanda verilmelidir.

## KONTRENDİKASYONLAR

Tüm antikoagülanlarda olduğu gibi, Rivaroksaban içeren ilaçlar kanama riskini artırabilir. Bu nedenle Rivaroksaban içeren ilaçlar aşağıdaki durumların izlendiği hastalarda kontrendikedir:

- Klinik açıdan anlamlı aktif kanama
- Majör kanama açısından anlamlı risk teşkil ettiği düşünülen lezyon veya durumlar Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazma varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya omurilik yaralanmaları, yeni geçirilmiş beyin, omurilik veya oftalmoloji ameliyatı, yakın zamanda gelişmiş olan intrakraniyal kanama, bilinen veya şüphelenilen özofagus varisleri, atriyoventöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal ya da intraserebral vasküler anomaliler gibi durumları içerebilir.
- Rivaroksaban içeren ilaçlar'a geçiş yapılan veya Rivaroksaban içeren ilaçlar'dan bir başka tedaviye geçiş yapılan ya da santral venöz veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda UFH uygulanan durumlar dışında, fraksiyone olmayan heparin (UFH), DMAH (enoksaparin, dalteparin vb.), heparin türevleri (fondaparinux vb.), oral antikoagülanlar (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban vb.) gibi diğer antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi
- Child-Pugh sınıf B ve C siroz hastaları dahil olmak üzere, koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı

### Rivaroksaban içeren ilaçlar ayrıca aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Gebelik. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar Rivaroksaban içeren ilaçlar'la tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.
- Emzirme. Emzirmenin bırakılması veya tedavinin kesilmesi/tedaviden kaçınılması konusunda karar verilmelidir.

### ÖZEL POPÜLASYONLAR

Kanama riski yaş ilerledikçe artar. Daha yüksek kanama riski altında olan bazı hasta alt grupları kanama komplikasyonlarına dair bulgu ve semptomlar açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Bu hastalarda tedavi kararı, tedavinin yararı kanama riski ile karşılaştırılarak değerlendirildikten sonra verilmelidir:

- **Böbrek yetmezliği olan hastalar:** Böbrek yetmezliği olan hastalar için "dozlama önerileri" bölümüne bakınız.
- **Eş zamanlı olarak diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalar:**
  - Sistemik azol antimikotikler (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol ve posakonazol) veya HIV proteaz inhibitörleriyle (örneğin ritonavir) birlikte Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın kullanımı önerilmemektedir.
  - Eş zamanlı olarak NSAİİ, asetilsalisilik asit (ASA), platelet agregasyon inhibitörleri veya seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) gibi hemostazı etkileyen ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- **Diğer hemorajik risk faktörleri olan hastalar:**

Diğer antitrombotikler gibi, Rivaroksaban içeren ilaçlar da aşağıdakileri içeren durumlardan dolayı kanama riskinin arttığı hastalarda önerilmemektedir:

  - Konjenital veya edinilmiş kanama bozuklukları
  - Kontrol altında olmayan ciddi arteriyel hipertansiyon
  - Potansiyel olarak kanama komplikasyonlarına yol açabilecek, aktif ülserasyon olmayan diğer gastrointestinal hastalıklar (ör. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, özofajit, gastrit ve gastroözofageal reflü hastalığı)
  - Vasküler retinopati
  - Bronşektazi veya pulmoner kanama öyküsü
- **Prostetik kalp kapağı olan hastalar:**

Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın güvenliliği ve etkililiği prostetik kalp kapağı olan hastalarda çalışılmamıştır; bu nedenle, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın bu hasta popülasyonunda yeterli antikoagülasyon sağladığını destekleyen veri bulunmamaktadır. Bu hastalarda Rivaroksaban içeren ilaçlar'la tedavi önerilmemektedir.

## DOZ AŞIMI

Sınırlı emilim nedeniyle, 50 mg ve üzerindeki supratherapötik Rivaroksaban dozlarında ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artışın gerçekleşmediği bir tavan etkisi beklenmektedir. Doz aşımı vakalarında emilimin azaltılması için aktif kömür kullanılması düşünülebilir.

## KANAMA KOMPLİKASYONLARININ YÖNETİMİ

Rivaroksaban içeren ilaç kullanan bir hastada kanama komplikasyonu geliştiği takdirde, bir sonraki Rivaroksaban uygulaması ertelenmeli veya tedavi uygun şekilde kesilmelidir.

Bireyselleştirilmiş kanama yönetimi aşağıdakileri içerebilir

- Mekanik kompresyon, cerrahi girişim, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünü veya kan bileşeni transfüzyonu gibi semptomatik tedavi
- Yukarıdaki önlemlerle kontrol altına alınamayan yaşamı tehdit eden kanamalar için protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktif protrombin kompleks konsantresi (APCC) ya da rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi özgün prokoagülan tersine çevirici ilaç kullanılması düşünülmelidir. Ancak, şu anda bu ürünlerin Rivaroksaban içeren ilaç alan kişilerde kullanımıyla ilgili klinik deneyim oldukça sınırlıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından Rivaroksaban'ın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

## KOAGÜLASYON TESTLERİ

Rivaroksaban içeren ilaçlar rutin koagülasyon izlemi gerektirmez. Bununla birlikte, doz aşımı ve acil cerrahi gibi Rivaroksaban maruziyeti bilgisinin klinik kararların alınmasına yardımcı olabileceği istisnai durumlarda Rivaroksaban düzeyinin ölçülmesi faydalı olabilir.

Günümüzde, rivaroksaban düzeylerinin ölçülmesi için Rivaroksaban içeren ilaçlar'a özgü kalibratörlerle yapılan anti-Fxa testleri piyasada bulunmaktadır. Klinik olarak endike olduğunda, hemostatik durum KÜB'de belirtilen şekilde Neoplastin kullanılarak PT'ye göre değerlendirilebilir.

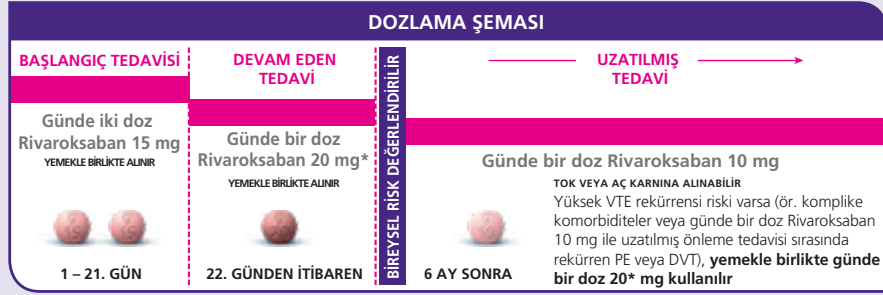
Aşağıdaki koagülasyon testleri artar: Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve hesaplanmış PT uluslararası normalize oranı (INR). INR, VKA'ların PT üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere geliştirildiğinden, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın aktivitesini ölçmek için INR kullanımı uygun değildir. Yukarıda belirtilen şekilde Rivaroksaban içeren ilaçlar'dan VKA'ya geçiş yapılan durumlar dışında, doz veya tedavi kararları INR sonuçlarına göre verilmemelidir.

## DVT VE PE TEDAVİSİ VE REKÜRREN DVT VE PE'NİN ÖNLENMESİ

Yetişkinlerde DVT ve PE tedavisi ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi (hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastalarında kullanılması önerilmez).

## DOZLAMA ÖNERİLERİ

Hastalar başlangıçta ilk üç hafta boyunca **günde iki doz** 15 mg ile tedavi edilir. Bu başlangıç tedavisinin ardından devam eden tedavi dönemi boyunca **günde bir doz** 20 mg uygulanır.



\* DVT/PE ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı düşünülebilir.

Rekürren DVT ve PE için uzatılmış önleme tedavisi gerektiğinde (DVT veya PE için en az 6 aylık tedavi tamamlandıktan sonra) önerilen doz **günde bir kez** 10 mg'dır. Komplike komorbiditeleri olan veya **günde bir doz** 10 mg Rivaroksaban ile uzatılmış önleme tedavisi sırasında rekürren DVT veya PE gelişen hastalar gibi rekürren DVT veya PE riskinin yüksek kabul edildiği hastalarda **günde bir kez** 20 mg Rivaroksaban dozu düşünülmelidir.

DVT veya PE için ilk 6 aylık tedavi sırasında 10 mg Rivaroksaban **önerilmez**.

### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Rivaroksaban içeren ilaçlar ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve kreatinin klirensi <15 ml/dk. olan hastalarda önerilmemektedir. Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15–29 ml/dk.) olan hastalara ilişkin sınırlı klinik veriler rivaroksaban plazma konsantrasyonlarının anlamlı ölçüde arttığını göstermektedir. Bu nedenle Rivaroksaban içeren ilaçlar bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Orta derece (kreatinin klirensi 30-49 ml/dk.) veya ciddi (15-29 ml/dk.) böbrek yetmezliği olan ve akut DVT, akut PE için ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi için tedavi gören hastalarda doz azaltımına gerek yoktur.

Bununla birlikte, devam eden tedavi fazında, hastanın değerlendirilen kanama riski rekürren DVT veya PE riskine ağır bastığı takdirde dozun günde bir doz 20 mg yerine günde bir doz 15 mg olarak azaltılması düşünülmelidir. 15 mg kullanımına ilişkin öneri FK modeline dayanmaktadır ve klinik koşullarda çalışılmamıştır. Önerilen doz günde bir kez 10 mg olduğunda, önerilen doz için doz ayarlaması yapılması gerekmez.

Rivaroksaban içeren ilaçlar eş zamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran başka ilaçlar almakta olan böbrek yetmezliği\* olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### Tedavi süresi:

Tedavi süresi, kanama riskine karşı tedavinin yararının değerlendirilmesinin ardından hastaya göre belirlenmelidir. Tedavi süresince antikoagülasyon uygulaması doğrultusunda klinik gözetim önerilir.

### Unutulan doz:

- Günde iki doz tedavi dönemi** (ilk üç hafta boyunca günde iki doz 15 mg): Bir doz unutulduğunda, günde 30 mg Rivaroksaban dozunun tamamlanması için hasta hemen Rivaroksaban tablet almalıdır. Bu durumda aynı anda 15 mg'lık iki tablet alınabilir. Ertesi gün normalde olduğu gibi günde iki doz 15 mg alımına devam edilmelidir.
- Günde bir doz tedavi dönemi** (üç haftadan sonra): Bir doz unutulduğunda hasta hemen Rivaroksaban içeren ilacı almalı ve ertesi gün önerildiği gibi günde tek doz ile devam etmelidir. Unutulan dozu dengelemek için aynı gün çift doz alınmamalıdır.

## ORAL KULLANIM

**Rivaroksaban 15 mg ve 20 mg yemekle birlikte alınmalıdır.** Bu dozların yemekle birlikte alınması ilaçların gereken emilimini destekleyerek yüksek oral biyoyararlanım sağlar.

Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalarda, Rivaroksaban tablet kullanımdan hemen önce ezilip su veya elma püresi ile karıştırılarak oral yoldan uygulanabilir. Ezilen 15 mg veya 20 mg Rivaroksaban film kaplı tabletler uygulandıktan sonra dozun hemen ardından yemek yenmelidir.

Ezilen Rivaroksaban tabletler, tüpün doğru gastrik yerleşimi doğrulandıktan sonra gastrik tüp aracılığıyla da uygulanabilir. Ezilen tablet az miktarda suyla birlikte gastrik tüp içine verilmeli ve bunu takiben tüp suyla yıkanmalıdır. Ezilen 15 mg veya 20 mg Rivaroksaban film kaplı tabletler uygulandıktan sonra dozun hemen ardından enteral beslenme sağlanmalıdır.

## PERİOPERATİF YÖNETİM

İnvaziv bir prosedür veya cerrahi girişim gerektiğinde, mümkünse ve hekimin klinik kararı doğrultusunda Rivaroksaban 15/20 mg girişimden en az 24 saat önce kesilmelidir. Prosedürün ertelenemediği durumlarda, girişimin aciliyeti ve Rivaroksaban içeren ilaçlar'a bağlı kanama riski artışı dikkate alınarak değerlendirme yapılmalıdır.

Klinik durum izin verdiği ve tedaviyi yürüten hekim yeterli hemostazın sağlandığına karar verdiği takdirde, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın tedavisi invaziv prosedür veya cerrahi girişimden sonra mümkün olan en kısa sürede tekrar başlatılmalıdır.

\*Rivaroksaban 10 mg için orta derecede (CrCl: 30-49 ml/dk.) böbrek yetmezliğinde

## SPİNAL/ EPİDURAL ANESTEZİ VEYA PONKSİYON

Nöroaksiyel (spinal/epidural) anestezi veya ponksiyon uygulandığında, antitrombotik ajanlarla tedavi edilen hastalar uzun süreli veya kalıcı paralizye yol açabilecek olan epidural veya spinal hematoma gelişimi açısından risk altındadır. Aşağıdaki faktörler riski artırabilir:

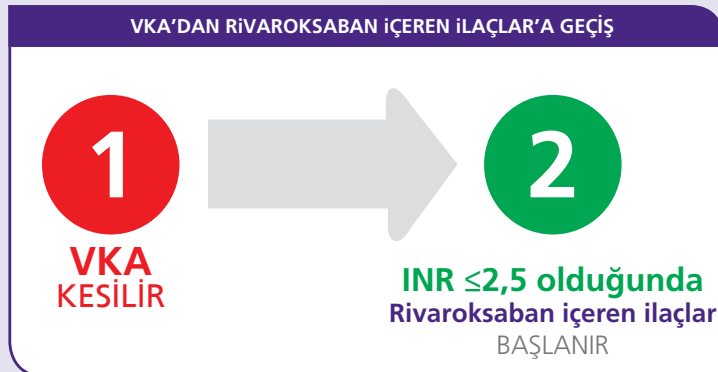
- Ameliyat sonrası kalıcı epidural kateter kullanımı
- Hemostazi etkileyen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı
- Travmatik veya tekrarlanan epidural ya da spinal ponksiyon.

Hastalar sık sık nörolojik bozukluk bulgu ve semptomları (ör. Bacaklarda uyuşma veya güçsüzlük, bağırsak veya mesane disfonksiyonu) açısından izlenmelidir. Nörolojik bir sorun saptandığında acil tanı ve tedavi gereklidir. Hekim nöroaksiyel girişimden önce, antikoagülasyon uygulanmış hastalarda veya trombotik profilaksi için antikoagülasyon uygulanacak hastalarda potansiyel yarar-risk durumunu değerlendirmelidir. Bu durumlarda 15 mg veya 20 mg Rivaroksaban içeren ilaç kullanımıyla ilgili klinik deneyim yoktur.

Rivaroksaban içeren ilaçlar ve nöroaksiyel (epidural/spinal) anestezi veya spinal ponksiyonun eş zamanlı kullanımıyla ilişkili potansiyel kanama riskinin azaltılması için Rivaroksaban içeren ilaçların farmakokinetik profili dikkate alınmalıdır. Epidural kateter veya lomber ponksiyon yerleştirme veya çıkarma için en uygun zaman Rivaroksaban içeren ilaçların antikoagülasyon etkisinin düşük tahmin edildiği zamandır. Bununla birlikte, her hastada yeterli ölçüde düşük antikoagülasyon etkinin sağlandığı kesin zamanlama bilinmemektedir. Genel FK özelliklere dayalı olarak, epidural kateterin yerleştirilmesi/çıkarılması için genç hastalarda son Rivaroksaban içeren ilaç uygulamasından sonra en az 2x yarılanma ömrü, yani en az 18 saat ve yaşlı hastalarda son Rivaroksaban içeren ilaç uygulamasından sonra 26 saat geçmelidir (bkz. KÜB, Bölüm 5.2). Kateterin çıkarılmasının ardından bir sonraki Rivaroksaban dozu uygulanmadan önce en az 6 saat beklenmelidir.

Travmatik ponksiyon gerçekleştiği takdirde Rivaroksaban içeren ilaç uygulaması 24 saat ertelenmelidir.

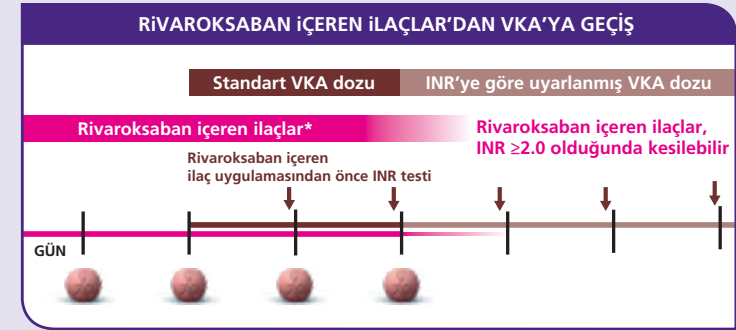
## K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİNDEN (VKA) RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'A GEÇİŞ



DVT, PE için ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi için tedavi edilen hastalarda, VKA tedavisi kesilmeli ve **INR değeri ≤2,5 olduğunda** Rivaroksaban içeren ilaç tedavisi başlatılmalıdır.

**INR ölçümü Rivaroksaban içeren ilaçların antikoagülasyon aktivitesinin ölçümü için uygun değildir** ve dolayısıyla bu amaçla kullanılmamalıdır. Tek başına Rivaroksaban içeren ilaç tedavisi rutin koagülasyon izlemi gerektirmez.

## RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'DAN VKA'YA GEÇİŞ



\* Gerekli günlük doz için bkz. Dozlama önerileri

Tedaviler arasında geçiş esnasında, kanama riskini en aza indirirken, yeterli antikoagülasyonun sağlanmasından emin olmak önemlidir.

VKA tedavisine geçişte, **INR değeri ≥2.0** olana dek Rivaroksaban içeren ilaçlar ve VKA birlikte kullanılmalıdır. Geçiş döneminin ilk iki günü boyunca standart VKA başlangıç dozu uygulanmalı ve ardından INR testine göre belirlenen VKA dozu ile devam edilmelidir.

**INR ölçümü Rivaroksaban içeren ilaçların antikoagülasyon aktivitesinin ölçümü için uygun değildir.** Hastalar eş zamanlı olarak Rivaroksaban içeren ilaç ve VKA kullanırken, **INR ertesi gün, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozundan hemen önce test edilmelidir (test bir önceki dozu takip eden 24 saat içinde yapılmamalıdır; daha erken yapıldığında Rivaroksaban içeren ilaçlar INR sonucunu etkileyecektir).** Rivaroksaban içeren ilaç kesildiğinde, 24 saat sonra elde edilen INR değerleri VKA dozlamasını güvenilir şekilde yansıtır.

## PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLARDAN RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'A GEÇİŞ

- İntravenöz fraksiyone olmayan (standart) heparin gibi sürekli parenteral ilaç uygulanan hastalar: Rivaroksaban içeren ilaçlar, ilaç kesildiğinde başlatılmalıdır.
- Sabit dozlama şeması ile Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH) gibi parenteral ilaç kullanan hastalar: parenteral ilaç kesilmeli ve Rivaroksaban içeren ilaçlar, planlanan bir sonraki parenteral ilaç uygulamasından 0-2 saat önce başlatılmalıdır.

## RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'DAN PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLARA GEÇİŞ

İlk parenteral antikoagülasyon dozu, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozunun alınması gereken zamanda verilmelidir.



## KONTRENDİKASYONLAR

Tüm antikoagülanlarda olduğu gibi, Rivaroksaban içeren ilaçlar kanama riskini artırabilir. Bu nedenle Rivaroksaban içeren ilaçlar aşağıdaki durumların izlendiği hastalarda kontrendikedir:

- Klinik açıdan anlamlı aktif kanama
- Majör kanama açısından anlamlı risk teşkil ettiği düşünülen lezyon veya durumlar. Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazma varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya omurilik yaralanmaları, yeni geçirilmiş beyin, omurilik veya oftalmoloji ameliyatı, yakın zamanda gelişmiş olan intrakraniyal kanama, bilinen veya şüphelenilen özofagus varisleri, atriyoventöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal ya da intraserebral vasküler anomaliler gibi durumları içerebilir.
- Rivaroksaban içeren ilaçlar'a geçiş yapılan veya Rivaroksaban içeren ilaçlar'dan bir başka tedaviye geçiş yapılan ya da santral venöz veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda UFH uygulanan durumlar dışında, fraksiyone olmayan heparin (UFH), DMAH (enoksaparin, dalteparin vb.), heparin türevleri (fondaparinux vb.), oral antikoagülanlar (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban vb.) gibi diğer antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi
- Child-Pugh sınıf B ve C siroz hastaları dahil olmak üzere, koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı

### **Rivaroksaban içeren ilaçlar ayrıca aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:**

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Gebelik. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar Rivaroksaban içeren ilaçlar'la tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.
- Emzirme. Emzirmenin bırakılması veya tedavinin kesilmesi/tedaviden kaçınılması konusunda karar verilmelidir.

## ÖZEL POPÜLASYONLAR

Kanama riski yaş ilerledikçe artar. Daha yüksek kanama riski altında olan bazı hasta alt grupları kanama komplikasyonlarına dair bulgu ve semptomlar açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Bu hastalarda tedavi kararı, tedavinin yararı kanama riski ile karşılaştırılarak değerlendirildikten sonra verilmelidir:

- **Böbrek yetmezliği olan hastalar:** Böbrek yetmezliği olan hastalar için "dozlama önerileri" bölümüne bakınız.
- **Eş zamanlı olarak diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalar:**
  - Sistemik azol antimikotikler (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) veya HIV proteaz inhibitörleriyle (örneğin ritonavir) birlikte Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın kullanımı önerilmemektedir.
  - Eş zamanlı olarak NSAİİ, asetilsalisilik asit (ASA), platelet agregasyon inhibitörleri veya seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) gibi hemostazı etkileyen ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

### **Diğer hemorajik risk faktörleri olan hastalar:**

Diğer antitrombotikler gibi, Rivaroksaban içeren ilaçlar da aşağıdakileri içeren durumlardan dolayı kanama riskinin arttığı hastalarda önerilmemektedir:

- Konjenital veya edinilmiş kanama bozuklukları
- Kontrol altında olmayan ciddi arteriyel hipertansiyon
- Potansiyel olarak kanama komplikasyonlarına yol açabilecek, aktif ülserasyon izlenmeyen diğer gastrointestinal hastalıklar (ör. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, özofajit, gastrit ve gastroözofageal reflü hastalığı)
- Vasküler retinopati
- Bronşektazi veya pulmoner kanama öyküsü

### **Prostetik kalp kapağı olan hastalar:**

Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın güvenliliği ve etkililiği prostetik kalp kapağı olan hastalarda çalışılmamıştır; bu nedenle, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın bu hasta popülasyonunda yeterli antikoagüasyon sağladığını destekleyen veri bulunmamaktadır. Bu hastalarda Rivaroksaban içeren ilaçlar'la tedavi önerilmemektedir.

## DOZ AŞIMI

Sınırlı emilim nedeniyle, 50 mg ve üzerindeki supratherapötik Rivaroksaban dozlarında ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artışın gerçekleşmediği bir tavan etkisi beklenmektedir. Doz aşımı vakalarında emilimin azaltılması için aktif kömür kullanılması düşünülebilir.

## KANAMA KOMPLİKASYONLARININ YÖNETİMİ

Rivaroksaban içeren ilaç kullanan bir hastada kanama komplikasyonu geliştiği takdirde, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç uygulaması ertelenmeli veya tedavi uygun şekilde kesilmelidir.

Bireyselleştirilmiş kanama yönetimi aşağıdakileri içerebilir:

- Mekanik kompresyon, cerrahi girişim, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünü veya kan bileşeni transfüzyonu gibi semptomatik tedavi
- Yukarıdaki önlemlerle kontrol altına alınamayan yaşamı tehdit eden kanamalar için protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktif protrombin kompleks konsantresi (APCC) ya da rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi özgün prokoagülan tersine çevirici ilaç kullanılması düşünülmelidir. Ancak, şu anda bu ürünlerin Rivaroksaban içeren ilaç alan kişilerde kullanımıyla ilgili klinik deneyim oldukça sınırlıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından Rivaroksaban'ın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

## KOAGÜLASYON TESTLERİ

Rivaroksaban içeren ilaçlar rutin koagülasyon izlemi gerektirmez. Bununla birlikte, doz aşımı ve acil cerrahi gibi Rivaroksaban maruziyeti bilgisinin klinik kararların alınmasına yardımcı olabileceği istisnai durumlarda Rivaroksaban düzeyinin ölçülmesi faydalı olabilir.

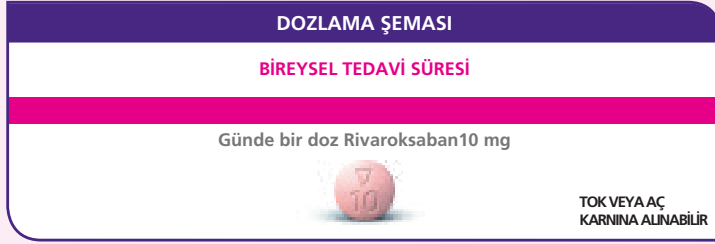
Günümüzde, rivaroksaban düzeylerinin ölçülmesi için Rivaroksaban içeren ilaçlar'a özgü kalibratörlerle yapılan anti-Fxa testleri piyasada bulunmaktadır. Klinik olarak endike olduğunda, hemostatik durum KÜB'de belirtilen şekilde Neoplastin kullanılarak PT'ye göre de değerlendirilebilir.

Aşağıdaki koagülasyon testleri artar: Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve hesaplanmış PT uluslararası normalize oranı (INR). INR, VKA'ların PT üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere geliştirildiğinden, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın aktivitesini ölçmek için INR kullanımı uygun değildir. Yukarıda belirtilen şekilde Rivaroksaban içeren ilaçlar'dan VKA'ya geçiş yapılan durumlar dışında, doz veya tedavi kararları INR sonuçlarına göre verilmemelidir.

## ALT EKSTREMİTELERİN MAJÖR ORTOPEDİK AMELİYATINI GEÇİREN HASTALARDA, VENÖZ TROMBOEMBOLİZMİN (VTE) ÖNLENMESİ

## DOZLAMA ÖNERİLERİ

Önerilen doz **günde bir kez** oral yoldan alınan 10 mg Rivaroksaban'dır. İlk doz, hemostazın sağlanmış olması koşuluyla cerrahiden 6-10 saat sonra alınmalıdır.



### **Böbrek yetmezliği olan hastalar:**

Rivaroksaban içeren ilaçlar, ciddi (kreatinin klirensi 15-29 ml/dk.) böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi <15 ml/dk. olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. KÜB bölüm 4.2 ve 5.2).

Hafif (kreatinin klirensi 50-80 ml/dk.) veya orta derece (kreatinin klirensi 30-49 ml/dk.) böbrek yetmezliği olan ve elektif kalça veya diz protezi cerrahisinden sonra VTE'nin önlenmesi için tedavi gören yetişkin hastalarda doz azaltımı gerekli değildir.

Rivaroksaban içeren ilaçlar eş zamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran başka ilaçlar almakta olan orta derecede (kreatinin klirensi: 30-49 ml/dk.) böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### **Tedavi Süresi:**

Tedavi süresi, hastanın ortopedik cerrahi tipine göre belirlenen bireysel venöz tromboembolizm riskine bağlıdır.

- Majör kalça cerrahisi uygulanan hastalarda 5 haftalık tedavi süresi önerilmektedir.
- Majör diz cerrahisi uygulanan hastalarda 2 haftalık tedavi süresi önerilmektedir.

### **Unutulan doz:**

Bir doz unutulduğunda hasta hemen Rivaroksaban içeren ilacı almalı ve ertesi gün daha önce olduğu gibi günde bir doz ile devam etmelidir. Unutulan dozu dengelemek için aynı gün çift doz alınmamalıdır.

## ORAL KULLANIM

Rivaroksaban 10 mg tok veya aç karnına alınabilir.

Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalarda, Rivaroksaban tablet kullanımından hemen önce ezilip su veya elma püresi ile karıştırılarak oral yoldan uygulanabilir.

Ezilen Rivaroksaban tablet, tüpün doğru gastrik yerleşimi doğrulandıktan sonra gastrik tüp aracılığıyla da uygulanabilir. Ezilen tablet az miktarda suyla birlikte gastrik tüp içine verilmeli ve bunu takiben tüp suyla yıkanmalıdır.

## PERİOPERATİF YÖNETİM

İnvaziv bir prosedür veya cerrahi girişim gerektiğinde, mümkünse ve hekimin klinik kararı doğrultusunda Rivaroksaban 10 mg girişimden en az 24 saat önce kesilmelidir. Prosedürün ertelenmesi mümkün olmadığında girişimin aciliyeti ve kanama riskindeki artış dikkate alınarak değerlendirme yapılmalıdır.

Klinik durum izin verdiği ve tedaviyi yürüten hekim yeterli hemostazın sağlandığına karar verdiği takdirde, Rivaroksaban içeren ilaçların tedavisi invaziv prosedür veya cerrahi girişimden sonra mümkün olan en kısa sürede tekrar başlatılmalıdır.

### **SPİNAL/EPİDURAL ANESTEZİ VEYA PONKSİYON**

Nöroaksiyel anestezi (spinal/epidural anestezi) veya spinal/epidural ponksiyon uygulandığında, tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antitrombotik ajanlarla tedavi edilen hastalar uzun süreli veya kalıcı paralize yol açabilecek olan epidural veya spinal hematoma gelişimi açısından risk altındadır. Aşağıdaki faktörler riski artırabilir:

- Ameliyat sonrası kalıcı epidural kateter kullanımı
- Hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı
- Travmatik veya tekrarlanan epidural ya da spinal ponksiyon.

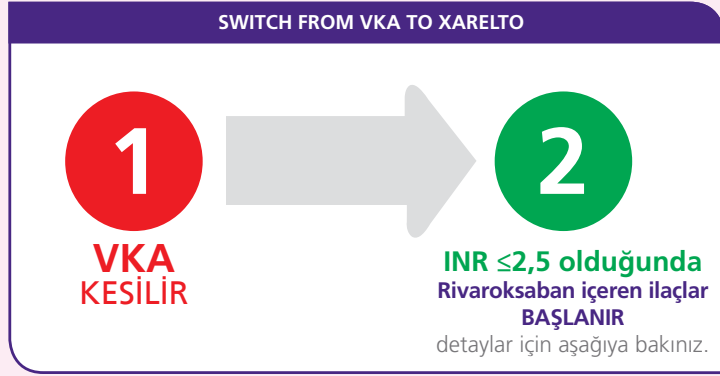
Hastalar sık sık nörolojik bozukluk bulgu ve semptomları (ör. bacaklarda uyuşma veya güçsüzlük, bağırsak veya mesane disfonksiyonu) açısından izlenmelidir. Nörolojik bir sorun saptandığında acil tanı ve tedavi gereklidir. Hekim nöroaksiyel girişimden önce, antikoagülasyon uygulanmış hastalarda veya tromboprolaksi için antikoagülasyon uygulanacak hastalarda potansiyel yarar-risk durumunu değerlendirmelidir.

Rivaroksaban içeren ilaçlar ve nöroaksiyel (epidural/spinal) anestezi veya spinal ponksiyonun eş zamanlı kullanımıyla ilişkili potansiyel kanama riskinin azaltılması için Rivaroksaban içeren ilaçların farmakokinetik profili dikkate alınmalıdır. Epidural kateter veya lomber ponksiyon yerleştirme veya çıkarma için en uygun zaman Rivaroksaban içeren ilaçların antikoagülan etkisinin düşük tahmin edildiği zamandır. Bununla birlikte, her hastada yeterli ölçüde düşük antikoagülan etkinin sağlandığı kesin zamanlama bilinmemektedir.

Genel FK özelliklere dayalı olarak, epidural kateterin yerleştirilmesi veya çıkarılması ile ilgili olarak, epidural kateter çıkarılmadan önce son Rivaroksaban içeren ilaç uygulamasının ardından en az 2x yarılama ömrü, yani en az 18 saat geçmesi beklenmelidir (bkz. KÜB, Bölüm 5.2). Kateterin çıkarılmasının ardından bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozu uygulanmadan önce en az 6 saat beklenmelidir.

Travmatik ponksiyon gerçekleştiği takdirde Rivaroksaban içeren ilaç uygulaması 24 saat ertelenmelidir.

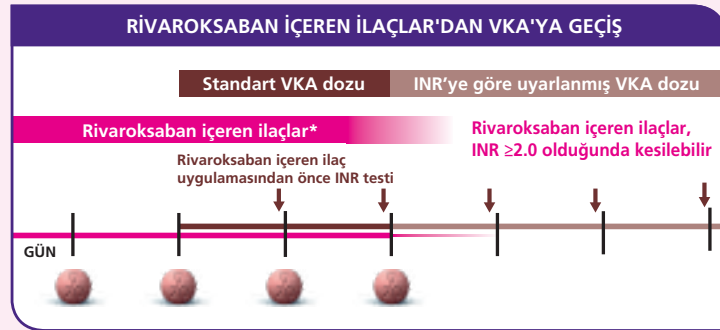
## K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİNDEN (VKA) RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'A GEÇİŞ



DVT, PE için ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi için tedavi edilen hastalarda, VKA tedavisi kesilmeli ve INR değeri  $\leq 2,5$  olduğunda Rivaroksaban içeren ilaç tedavisi başlatılmalıdır.

INR ölçümü Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın antikoagülan aktivitesinin ölçümü için uygun değildir ve dolayısıyla, bu amaçla kullanılmamalıdır. Tek başına Rivaroksaban içeren ilaç tedavisi rutin koagülasyon izlemi gerektirmez.

## RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'DAN VKA'YA GEÇİŞ



\* Gerekli günlük doz için bkz. dozlama önerileri

Tedaviler arasında geçiş esnasında, kanama riskini en aza indirgerken, yeterli antikoagülasyon sağlanmasından emin olmak önemlidir

VKA tedavisine geçişte, INR değeri  $\geq 2.0$  olana dek Rivaroksaban içeren ilaç ve VKA birlikte kullanılmalıdır.

Geçiş döneminin ilk iki günü boyunca standart VKA başlangıç dozu uygulanmalı ve ardından INR testine göre belirlenen VKA dozu ile devam edilmelidir.

**INR ölçümü Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın antikoagülan aktivitesinin ölçümü için uygun değildir.** Hastalar eş zamanlı olarak Rivaroksaban içeren ilaç ve VKA kullanırken, INR ertesini gün, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozundan hemen önce test edilmelidir (test bir önceki dozu takip eden 24 saat içinde yapılmamalıdır; daha erken yapıldığında Rivaroksaban içeren ilaçlar INR sonucunu etkileyecektir). Rivaroksaban içeren ilaç kesildiğinde, 24 saat sonra elde edilen INR değerleri VKA dozlamasını güvenilir şekilde yansıtır.

## PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLARDAN RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'A GEÇİŞ

- İntravenöz fraksiyone olmayan (standart) heparin gibi sürekli parenteral ilaç uygulanan hastalar: Rivaroksaban içeren ilaçlar, ilaç kesildiğinde başlatılmalıdır.
- Sabit dozlama şeması ile Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH) gibi parenteral ilaç kullanan hastalar: parenteral ilaç kesilmeli ve Rivaroksaban içeren ilaçlar, planlanan bir sonraki parenteral ilaç uygulamasından 0-2 saat önce başlatılmalıdır.

## RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'DAN PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLARA GEÇİŞ

İlk parenteral antikoagülan dozu, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozunun alınması gereken zamanda verilmelidir.

## KONTRENDİKASYONLAR

Tüm antikoagülanlarda olduğu gibi, Rivaroksaban içeren ilaçlar kanama riskini artırabilir. Bu nedenle Rivaroksaban içeren ilaçlar aşağıdaki durumların izlendiği hastalarda kontrendikedir:

- Klinik açıdan anlamlı aktif kanama
- Majör kanama açısından anlamlı risk teşkil ettiği düşünülen lezyon veya durumlar. Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazma varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya omurilik yaralanmaları, yeni geçirilmiş beyin, omurilik veya oftalmoloji ameliyatı, yakın zamanda gelişmiş olan intrakraniyal kanama, bilinen veya şüphelenilen özofagus varisleri, atriyoventöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal ya da intraserebral vasküler anomaliler gibi durumları içerebilir.
- Rivaroksaban içeren ilaçlar'a geçiş yapılan veya Rivaroksaban içeren ilaçlar'dan bir başka tedaviye geçiş yapılan ya da santral venöz veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda UFH uygulanan durumlar dışında, fraksiyone olmayan heparin (UFH), DMAH (enoksaparin, dalteparin vb.), heparin türevleri (fondaparinux vb.), oral antikoagülanlar (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban vb.) gibi diğer antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi
- Child-Pugh sınıf B ve C siroz hastaları dahil olmak üzere, koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı

### **Rivaroksaban içeren ilaçlar ayrıca aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:**

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Gebelik. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar Rivaroksaban içeren ilaçlar'la tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.
- Emzirme. Emzirmenin bırakılması veya tedavinin kesilmesi/tedaviden kaçınılması konusunda karar verilmelidir.

### **ÖZEL POPÜLASYONLAR**

Kanama riski yaş ilerledikçe artar. Daha yüksek kanama riski altında olan bazı hasta alt grupları kanama komplikasyonlarına dair bulgu ve semptomlar açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Elektif kalça veya diz protezi cerrahisinden sonra VTE'nin önlenmesi için Rivaroksaban içeren ilaç alan hastalarda, bu izlem hastaların düzenli fizik muayenesi, cerrahi yara drenajının yakından gözlemlenmesi ve periyodik hemoglobin ölçümleriyle gerçekleştirilebilir. Hemoglobin veya kan basıncı seviyesinde açıklanamayan herhangi bir düşme varsa kanama bölgesi aranmalıdır. Bu hastalarda tedavi kararı, tedavinin yararı kanama riski ile karşılaştırılarak değerlendirildikten sonra verilmelidir:

- **Böbrek yetmezliği olan hastalar:** Böbrek yetmezliği olan hastalar için "dozlama önerileri" bölümüne bakınız.
- **Eş zamanlı olarak diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalar:**
  - Sistemik azol antimikotikler (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) veya HIV proteaz inhibitörleriyle (örneğin ritonavir) birlikte Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın kullanımı önerilmemektedir.
  - Eş zamanlı olarak NSAİİ, asetilsalisilik asit (ASA), platelet agregasyon inhibitörleri veya seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) gibi hemostazı etkileyen ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- **Diğer hemorajik risk faktörleri olan hastalar:**

Diğer antitrombotikler gibi, Rivaroksaban içeren ilaçlar da aşağıdakileri içeren durumlardan dolayı kanama riskinin arttığı hastalarda önerilmemektedir:

  - Konjenital veya edinilmiş kanama bozuklukları
  - Kontrol altında olmayan ciddi arteriyel hipertansiyon
  - Potansiyel olarak kanama komplikasyonlarına yol açabilecek, aktif ülserasyon izlenmeyen diğer gastrointestinal hastalıklar (ör. inflamatuvar bağırsak hastalığı, özofajit, gastrit ve gastroözofageal reflü hastalığı)
  - Vasküler retinopati
  - Bronşektazi veya pulmoner kanama öyküsü
- **Prostetik kalp kapağı olan hastalar**

Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın güvenliliği ve etkililiği prostetik kalp kapağı olan hastalarda çalışılmamıştır; bu nedenle, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın bu hasta popülasyonunda yeterli antikoagülasyon sağladığını destekleyen veri bulunmamaktadır. Bu hastalarda Rivaroksaban içeren ilaçlar'la tedavi önerilmemektedir.

## **DOZ AŞIMI**

Sınırlı emilim nedeniyle, 50 mg ve üzerindeki supratherapötik Rivaroksaban dozlarında ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artışın gerçekleşmediği bir tavan etkisi beklenmektedir. Doz aşımı vakalarında emilimin azaltılması için aktif kömür kullanılması düşünülebilir.

## **KANAMA KOMPLİKASYONLARININ YÖNETİMİ**

Rivaroksaban içeren ilaç kullanan bir hastada kanama komplikasyonu geliştiği takdirde, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç uygulaması ertelenmeli veya tedavi uygun şekilde kesilmelidir.

Bireyselleştirilmiş kanama yönetimi aşağıdakileri içerebilir:

- Mekanik kompresyon, cerrahi girişim, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünü veya kan bileşeni transfüzyonu gibi semptomatik tedavi
- Yukarıdaki önlemlerle kontrol altına alınamayan yaşamı tehdit eden kanamalar için protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktif protrombin kompleks konsantresi (APCC) ya da rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi özgün prokoagülan tersine çevirici ilaç kullanılması düşünülmelidir. Ancak, şu anda bu ürünlerin Rivaroksaban içeren ilaç alan kişilerde kullanımıyla ilgili klinik deneyim oldukça sınırlıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından Rivaroksaban'ın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

## **KOAGÜLASYON TESTLERİ**


Rivaroksaban içeren ilaçlar rutin koagülasyon izlemi gerektirmez. Bununla birlikte, doz aşımı ve acil cerrahi gibi Rivaroksaban maruziyeti bilgisinin klinik kararların alınmasına yardımcı olabileceği istisnai durumlarda Rivaroksaban düzeyinin ölçülmesi faydalı olabilir. Günümüzde, rivaroksaban düzeylerinin ölçülmesi için Rivaroksaban içeren ilaçlar'a özgü kalibratörlerle yapılan anti-FXa testleri piyasada bulunmaktadır. Klinik olarak endike olduğunda, hemostatik durum KÜB'de belirtilen şekilde Neoplastin kullanılarak PT'ye göre de değerlendirilebilir. Aşağıdaki koagülasyon testleri artar: Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve hesaplanmış PT uluslararası normalize oranı (INR). INR, VKA'ların PT üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere geliştirildiğinden, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın aktivitesini ölçmek için INR kullanımı uygun değildir. Yukarıda belirtilen şekilde Rivaroksaban içeren ilaçlar'dan VKA'ya geçiş yapılan durumlar dışında, doz veya tedavi kararları INR sonuçlarına göre verilmemelidir.

## KORONER ARTER HASTALIĞI (KAH) VEYA SEMPTOMATİK PERİFERİK ARTER HASTALIĞI (PAH)'NDA KULLANIM

Yüksek iskemik olay riski altındaki Koroner Arter Hastalığı (KAH) veya Semptomatik Periferik Arter Hastalığı (PAH) tanılı yetişkin hastalarda aterosklerotik olayların önlenmesi

## DOZLAMA ÖNERİLERİ

Günde iki doz Rivaroksaban 2,5 mg alan hastalar günlük 75-100 mg asetilsalisilik asit (ASA) dozu da almalıdır.

DOZLAMA ŞEMASI	
BİREYSEL TEDAVİ SÜRESİ	
Günde iki doz Rivaroksaban 2,5 mg*	
	TOK VEYA AÇ KARNINA ALINABİLİR

\* Gerekli günlük doz için bkz. dozlama önerileri

ASA ile birlikte klopidogrel/tiklopidin ile kombinasyon halinde günde iki doz Rivaroksaban 2,5 mg'ın güvenliliği ve etkililiği yalnızca yakın zamanda AKS gelişen hastalarda çalışılmıştır (Aşağıya bakınız).

KAH ve/veya PAH'li hastalarda günde iki doz Rivaroksaban 2,5 mg ile kombinasyon halinde ikili antiplatelet tedavisi çalışılmamıştır.

### **Böbrek yetmezliği olan hastalar:**

Hafif (CrCl 50-80 ml/dk.) ve orta derece böbrek yetmezliği (CrCl 30-49 ml/dk.) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Rivaroksaban içeren ilaçlar şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl 15-29 ml/dk.) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve CrCl <15 ml/dk. olan hastalarda önerilmemektedir.

Rivaroksaban içeren ilaçlar eş zamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran başka ilaçlar almakta olan orta derecede (kreatinin klerensi: 30-49 ml/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### **Tedavi Süresi:**

Tedavi süresi, düzenli değerlendirmeler ve kanama riskine kıyasla trombotik olay riski göz önünde bulundurularak her hastada bireysel olarak belirlenmelidir.

### **Unutulan doz:**

Bir doz unutulduğunda, hasta planlanan bir sonraki doz alma zamanında önerilen şekilde normal 2,5 mg Rivaroksaban dozuyla devam etmelidir. Unutulan dozu dengelemek için çift doz alınmamalıdır.

## ORAL KULLANIM

2,5 mg Rivaroksaban tok veya aç karnına alınabilir. Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalarda, Rivaroksaban içeren tablet kullanımdan hemen önce ezilip su veya elma püresi ile karıştırılarak oral yoldan uygulanabilir.

Ezilen Rivaroksaban tablet, tüpün doğru gastrik yerleşimi doğrulandıktan sonra gastrik tüp aracılığıyla da uygulanabilir. Ezilen tablet az miktarda suyla birlikte gastrik tüp içine verilmeli ve bunu takiben tüp suyla yıkanmalıdır.

## PERİOPERATİF YÖNETİM

İnvaziv bir prosedür veya cerrahi girişim gerektiğinde, mümkünse ve hekimin klinik kararı doğrultusunda 2,5 mg Rivaroksaban girişimden en az 12 saat önce kesilmelidir. Prosedürün ertelenemediği durumlarda, girişimin aciliyeti ve Rivaroksaban içeren ilaçlar'a bağlı kanama riski artışı dikkate alınarak değerlendirme yapılmalıdır.

Klinik durum izin verdiği ve tedaviyi yürüten hekim yeterli hemostazın sağlandığına karar verdiği takdirde, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın tedavisi invaziv prosedür veya cerrahi girişimden sonra mümkün olan en kısa sürede tekrar başlatılmalıdır.

## SPİNAL/EPİDURAL ANESTEZİ VEYA PONKSİYON

Nöroaksiyel (spinal/epidural) anestezi veya ponksiyon uygulandığında, antitrombotik ajanlarla tedavi edilen hastalar uzun süreli veya kalıcı paralize yol açabilecek olan epidural veya spinal hematoma gelişimi açısından risk altındadır. Aşağıdaki faktörler riski artırabilir:

- Ameliyat sonrası kalıcı epidural kateter kullanımı
- Hemostazi etkileyen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı
- Travmatik veya tekrarlanan epidural ya da spinal ponksiyon.

Hastalar sık sık nörolojik bozukluk bulgu ve semptomları (ör. bacaklarda uyuşma veya güçsüzlük, bağırsak veya mesane disfonksiyonu) açısından izlenmelidir. Nörolojik bir sorun saptandığında acil tanı ve tedavi gereklidir. Hekim nöroaksiyel girişimden önce, antikoagülasyon uygulanmış hastalarda veya tromboprolifaksi için antikoagülasyon uygulanacak hastalarda potansiyel yarar-risk durumunu değerlendirmelidir.

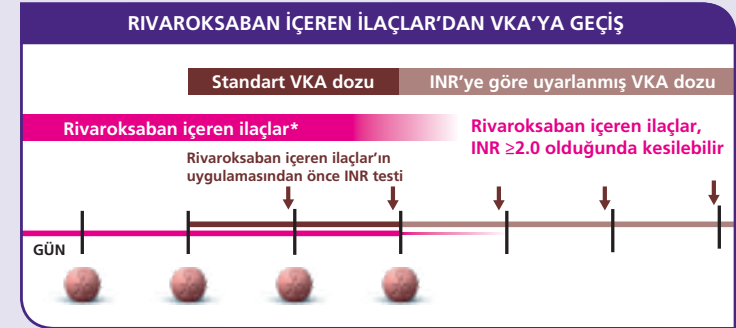
Bu tür durumlarda tek başına ASA veya ASA artı klopidogrel veya tiklopidin ile birlikte 2,5 mg Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın kullanımıyla ilgili klinik deneyim yoktur. Rivaroksaban içeren ilaçlar ve nöroaksiyel (epidural/spinal) anestezi veya spinal ponksiyonun eş zamanlı kullanımıyla ilişkili potansiyel kanama riskinin azaltılması için Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın farmakokinetik profili dikkate alınmalıdır. Epidural kateter veya lomber ponksiyon yerleştirme veya çıkarma için en uygun zaman Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın antikoagülan etkisinin düşük tahmin edildiği zamandır. Bununla birlikte, her hastada yeterli ölçüde düşük antikoagülan etkinin sağlandığı kesin zamanlama bilinmemektedir. Platelet agregasyon inhibitörleri üreticinin ürün bilgisinde önerilen şekilde kesilmelidir.

## K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİNDEN (VKA) RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'A GEÇİŞ



**INR ölçümü Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın antikoagülan aktivitesinin ölçümü için uygun değildir** ve dolayısıyla bu amaçla kullanılmamalıdır. Tek başına Rivaroksaban içeren ilaç tedavisi rutin koagülasyon izlemi gerektirmez.

## RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'DAN VKA'YA GEÇİŞ



\* Gerekli günlük doz için bkz. Dozlama önerileri

Tedaviler arasında geçiş esnasında, kanama riskini en aza indirgerken, yeterli antikoagülasyonun sağlanmasından emin olmak önemlidir.

VKA tedavisine geçişte, **INR değeri  $\geq 2.0$**  olana dek Rivaroksaban içeren ilaçlar ve VKA birlikte kullanılmalıdır. Geçiş döneminin ilk iki günü boyunca standart VKA başlangıç dozu uygulanmalı ve ardından INR testine göre belirlenen VKA dozu ile devam edilmelidir.

**INR ölçümü Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın antikoagülan aktivitesinin ölçümü için uygun değildir.** Hastalar eş zamanlı olarak Rivaroksaban içeren ilaç ve VKA kullanırken, **INR ertesini gün, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozundan hemen önce test edilmelidir (test bir önceki dozu takip eden 24 saat içinde yapılmamalıdır; daha erken yapıldığında Rivaroksaban içeren ilaçlar INR sonucunu etkileyecektir).** Rivaroksaban içeren ilaç kesildiğinde, 24 saat sonra elde edilen INR değerleri VKA dozlamasını güvenilir şekilde yansıtır.

## PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLARDAN RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'A GEÇİŞ

- İntravenöz fraksiyone olmayan (standart) heparin gibi sürekli parenteral ilaç uygulanan hastalar: Rivaroksaban içeren ilaçlar, ilaç kesildiğinde başlatılmalıdır.
- Sabit dozlama şeması ile Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH) gibi parenteral ilaç kullanan hastalar: parenteral ilaç kesilmeli ve Rivaroksaban içeren ilaçlar, planlanan bir sonraki parenteral ilaç uygulamasından 0-2 saat önce başlatılmalıdır.

## RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'DAN PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLARA GEÇİŞ

İlk parenteral antikoagülan dozu, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozunun alınması gereken zamanda verilmelidir

## KONTRENDİKASYONLAR

Tüm antikoagülanlarda olduğu gibi, Rivaroksaban içeren ilaçlar kanama riskini artırabilir. Bu nedenle Rivaroksaban içeren ilaçlar aşağıdaki durumların izlendiği hastalarda kontrendikedir:

- Klinik açıdan anlamlı aktif kanama
- Majör kanama açısından anlamlı risk teşkil ettiği düşünülen lezyon veya durumlar. Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazma varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya omurilik yaralanmaları, yeni geçirilmiş beyin, omurilik veya oftalmoloji ameliyatı, yakın zamanda gelişmiş olan intrakraniyal kanama, bilinen veya şüphelenilen özofagus varisleri, atriyoventöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal ya da intraserebral vasküler anomaliler gibi durumları içerebilir.
- Rivaroksaban içeren ilaçlar'a geçiş yapılan veya Rivaroksaban içeren ilaçlar'dan bir başka tedaviye geçiş yapılan ya da santral venöz veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda UFH uygulanan durumlar dışında, fraksiyone olmayan heparin (UFH), DMAH (enoksaparin, dalteparin vb.), heparin türevleri (fondaparinux vb.), oral antikoagülanlar (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban vb.) gibi diğer antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi
- Child-Pugh sınıf B ve C siroz hastaları dahil olmak üzere, koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı
- İnme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsüyle birlikte antiplatelet tedavisi uygulanan AKS
- Ayrıca, hemorajik veya laküner inme veya bir ay içinde herhangi bir inme geçirmiş hastalarda KAH/PAH tedavisi ile eş zamanlı ASA tedavisi

### Rivaroksaban içeren ilaçlar ayrıca aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Gebelik. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar Rivaroksaban içeren ilaçlar'la tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.

- Emzirme. Emzirmenin bırakılması veya tedavinin kesilmesi/tedaviden kaçınılması konusunda karar verilmelidir.

## ÖZEL POPÜLASYONLAR

Kanama riski yaş ilerledikçe artar. Daha yüksek kanama riski altında olan bazı hasta alt grupları kanama komplikasyonlarına dair bulgu ve semptomlar açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Bu hastalarda kullanım, aterotrombotik olayların önlenmesi açısından yararlarla karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Hemoglobin veya kan basıncı seviyesinde açıklanamayan herhangi bir düşme varsa kanama bölgesi aranmalıdır.

### • **KAH/PAH'lı hastalar:**

Akut trombotik olay gelişen veya vasküler prosedür uygulanan ve ikili antiplatelet tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, günde iki doz Rivaroksaban 2,5 mg tedavisine devam etme kararı olay veya prosedür tipi ve antiplatelet rejimine bağlı olarak değerlendirilmelidir.

### • **Böbrek yetmezliği olan hastalar:** Böbrek yetmezliği olan hastalar için "dozlama önerileri" bölümüne bakınız.

### • **Eş zamanlı olarak diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalar:**

- Sistemik azol antimikotikler (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) veya HIV proteaz inhibitörleriyle (örneğin ritonavir) birlikte Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın kullanımı önerilmemektedir.
- Eş zamanlı olarak NSAİİ, ASA, platelet agregasyon inhibitörleri veya seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) gibi hemostazı etkileyen ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Rivaroksaban ve ASA tedavisi alan hastalar, yalnızca tedavinin yararları kanama riskine ağır bastığı takdirde NSAİİ'lerle eş zamanlı tedavi almalıdır.

### • **Diğer hemorajik risk faktörleri olan hastalar:**

Diğer antitrombotikler gibi, Rivaroksaban içeren ilaçlar da aşağıdakileri içeren durumlardan dolayı kanama riskinin arttığı hastalarda önerilmemektedir:

- Konjenital veya edinilmiş kanama bozuklukları
- Kontrol altında olmayan ciddi arteriyel hipertansiyon
- Potansiyel olarak kanama komplikasyonlarına yol açabilecek, aktif ülserasyon izlenmeyen diğer gastrointestinal hastalıklar (ör. inflamatuvar bağırsak hastalığı, özofajit, gastrit ve gastroözofageal reflü hastalığı)
- Vasküler retinopati
- Bronşektazi veya pulmoner kanama öyküsü



- **Prostetik kalp kapağı olan hastalar :**

Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın güvenliliği ve etkililiği prostetik kalp kapağı olan hastalarda çalışılmamıştır; bu nedenle, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın bu hasta popülasyonunda yeterli antikoagülasyon sağladığını destekleyen veri bulunmamaktadır. Bu hastalarda Rivaroksaban içeren ilaçlar'la tedavi önerilmemektedir.

- **KAH/PAH'li hastalara yönelik diğer uyarılar ve önlemler:**

ASA ile birlikte Rivaroksaban içeren ilaçlar, aşağıdaki KAH/PAH'li hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır:

- ≥75 yaş. Tedavinin yarar-risk oranı, bireysel hasta bazında düzenli olarak değerlendirilmelidir.
- Vücut ağırlığı düşük (<60 kg) olan hastalarda
- 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).

## DOZ AŞIMI

Sınırlı emilim nedeniyle, 50 mg ve üzerindeki supratherapötik Rivaroksaban dozlarında ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artışın gerçekleşmediği bir tavan etkisi beklenmektedir. Doz aşımı vakalarında emilimin azaltılması için aktif kömür kullanılması düşünülebilir.

## KANAMA KOMPLİKASYONLARININ YÖNETİMİ

Rivaroksaban içeren ilaç kullanan bir hastada kanama komplikasyonu geliştiği takdirde, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç uygulaması ertelenmeli veya tedavi uygun şekilde kesilmelidir. Bireyselleştirilmiş kanama yönetimi aşağıdakileri içerebilir:

- Mekanik kompresyon, cerrahi girişim, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünü veya kan bileşeni transfüzyonu gibi semptomatik tedavi
- Yukarıdaki önlemlerle kontrol altına alınamayan yaşamı tehdit eden kanamalar için protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktif protrombin kompleks konsantresi (APCC) ya da rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi özgün prokoagülan tersine çevirici ilaç kullanılması düşünülmelidir. Ancak, şu anda bu ürünlerin Rivaroksaban içeren ilaç alan kişilerde kullanımıyla ilgili klinik deneyim oldukça sınırlıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından Rivaroksaban'ın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

## KOAGÜLASYON TESTLERİ

Rivaroksaban içeren ilaçlar rutin koagülasyon izlemi gerektirmez. Bununla birlikte, doz aşımı ve acil cerrahi gibi Rivaroksaban maruziyeti bilgisinin klinik kararların alınmasına yardımcı olabileceği istisnai durumlarda Rivaroksaban düzeyinin ölçülmesi faydalı olabilir.

Günümüzde, rivaroksaban düzeylerinin ölçülmesi için Rivaroksaban içeren ilaçlar'a özgü kalibratörlerle yapılan anti-FXa testleri piyasada bulunmaktadır. Klinik olarak endike olduğunda, hemostatik durum KÜB'de belirtilen şekilde Neoplastin kullanılarak PT'ye göre de değerlendirilebilir.

Aşağıdaki koagülasyon testleri artar: Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve hesaplanmış PT uluslararası normalize oranı (INR). INR, VKA'ların PT üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere geliştirildiğinden, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın aktivitesini ölçmek için INR kullanımı uygun değildir. Yukarıda belirtilen şekilde Rivaroksaban içeren ilaçlar'dan VKA'ya geçiş yapılan durumlar dışında, doz veya tedavi kararları INR sonuçlarına göre verilmemelidir.

## AKSsk'de (AKUT KORONER SENDROMDA SEKONDER KORUMA) KULLANIM

Kardiyak biyobelirteçlerin yükseldiği AKS sonrası yetişkin hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi için tek başına asetilsalisilik asit (ASA) veya ASA artı klopidogrel ya da tiklopidin ile birlikte uygulanır.

## DOZLAMA ÖNERİLERİ



\* Tedavi, iskemik olay riski ile kanama riski karşılaştırılarak bireysel hasta bazında düzenli olarak değerlendirilmelidir. 24 aya kadar deneyim sınırlı olduğu için 12 aydan sonra tedavinin uzatılmasına bireysel hasta bazında karar verilmelidir.

Önerilen Rivaroksaban içeren ilaç dozu, indeks AKS olayı stabilize olduktan sonra mümkün olan en kısa süre içinde ancak en erken olarak hastaneye yatıştan 24 saat sonra ve parenteral antikoagülasyon tedavisinin normalde kesileceği zamanda başlamak üzere **günde iki doz** 2,5 mg'dır.

**Rivaroksaban 2,5 mg'a ek olarak, hastalar günlük 75-100 mg ASA dozu veya günlük 75 mg klopidogrel ya da standart günlük tiklopidin dozuna ek olarak günlük 75-100 mg ASA dozu almalıdır**

Prasugrel veya tikagrelor gibi diğer antiplatelet ajanlarıyla kombinasyon tedavisi çalışılmamıştır ve önerilmemektedir.

### **Böbrek yetmezliği olan hastalar:**

Sınırlı klinik veriler anlamlı ölçüde artan plazma konsantrasyonu ve buna bağlı olarak artan kanama riskine işaret ettiği için Rivaroksaban içeren ilaçlar ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-29 ml/dk.) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi <15 ml/dk. olan hastalarda kullanım önerilmemektedir. Hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 50-80 ml/dk.) veya orta derece böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 30-49 ml/dk.) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Rivaroksaban içeren ilaçlar eş zamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonlarını artıran başka ilaçlar almakta olan orta derecede (kreatinin klirensi: 30-49 ml/dk.) böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### **Tedavi Süresi:**

Tedavi düzenli olarak hastaya özel şekilde değerlendirilmeli ve iskemik olay riski, kanama riski karşısında tartılmalıdır. 24 aya kadar deneyim sınırlı olduğu için 12 aydan sonra tedavinin uzatılmasına bireysel hasta bazında karar verilmelidir.

### **Unutulan doz:**

Bir doz unutulduğunda, hasta planlanan bir sonraki doz alma zamanında önerilen şekilde normal 2,5 mg Rivaroksaban dozuyla devam etmelidir. Unutulan dozu dengelemek için çift doz alınmamalıdır.

## ORAL KULLANIM

2,5 mg Rivaroksaban tok veya aç karnına alınabilir. Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalarda, Rivaroksaban içeren tablet kullanımdan hemen önce ezilip su veya elma püresi ile karıştırılarak oral yoldan uygulanabilir.

Ezilen Rivaroksaban tablet, tüpün doğru gastrik yerleşimi doğrulandıktan sonra gastrik tüp aracılığıyla da uygulanabilir. Ezilen tablet az miktarda suyla birlikte gastrik tüp içine verilmeli ve bunu takiben tüp suyla yıkanmalıdır.

## PERİOPERATİF YÖNETİM

İnvaziv bir prosedür veya cerrahi girişim gerektiğinde, mümkünse ve hekimin klinik kararı doğrultusunda 2,5 mg Rivaroksaban girişimden en az 12 saat önce kesilmelidir. Prosedürün ertelenemediği durumlarda, girişimin aciliyeti ve Rivaroksaban içeren ilaçlar'la bağlı kanama riski artışı dikkate alınarak değerlendirme yapılmalıdır.

Klinik durum izin verdiği ve tedaviyi yürüten hekim yeterli hemostazın sağlandığına karar verdiği takdirde, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın tedavisi invaziv prosedür veya cerrahi girişimden sonra mümkün olan en kısa sürede tekrar başlatılmalıdır.

### **SPİNAL/EPİDURAL ANESTEZİ VEYA PONKSİYON**

Nöroaksiyel (spinal/epidural) anestezi veya ponksiyon uygulandığında, antitrombotik ajanlarla tedavi edilen hastalar uzun süreli veya kalıcı paralize yol açabilecek olan epidural veya spinal hematoma gelişimi açısından risk altındadır. Aşağıdaki faktörler riski artırabilir:

- Ameliyat sonrası kalıcı epidural kateter kullanımı
- Hemostazi etkileyen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı
- Travmatik veya tekrarlanan epidural ya da spinal ponksiyon.

Hastalar sık sık nörolojik bozukluk bulgu ve semptomları (ör. Bacaklarda uyuşma veya güçsüzlük, bağırsak veya mesane disfonksiyonu) açısından izlenmelidir. Nörolojik bir sorun saptandığında acil tanı ve tedavi gereklidir. Hekim nöroaksiyel girişimden önce, antikoagülasyon uygulanmış hastalarda veya trombotik profilaksi için antikoagülasyon uygulanacak hastalarda potansiyel yarar-risk durumunu değerlendirmelidir.

Bu tür durumlarda tek başına ASA veya ASA artı klopidogrel veya tiklopidin ile birlikte 2,5 mg Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın kullanımıyla ilgili klinik deneyim yoktur. Rivaroksaban içeren ilaçlar ve nöroaksiyel (epidural/spinal) anestezi veya spinal ponksiyonun eş zamanlı kullanımıyla ilişkili potansiyel kanama riskinin azaltılması için Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın farmakokinetik profili dikkate alınmalıdır. Epidural kateter veya lomber ponksiyon yerleştirme veya çıkarma için en uygun zaman Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın antikoagülan etkisinin düşük tahmin edildiği zamandır. Bununla birlikte, her hastada yeterli ölçüde düşük antikoagülan etkinin sağlandığı kesin zamanlama bilinmemektedir. Platelet agregasyon inhibitörleri üreticinin ürün bilgisinde önerilen şekilde kesilmelidir.

## K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİNDEN (VKA) RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'A GEÇİŞ



INR ölçümü Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın antikoagülan aktivitesinin ölçümü için uygun değildir ve dolayısıyla bu amaçla kullanılmamalıdır. Tek başına Rivaroksaban içeren ilaç tedavisi rutin koagülasyon izlemi gerektirmez.

## RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'DAN VKA'YA GEÇİŞ



\* Gerekli günlük doz için bkz. Dozlama önerileri

Tedaviler arasında geçiş esnasında, kanama riskini en aza indirgerken, yeterli antikoagülasyonun sağlanmasından emin olmak önemlidir.

VKA tedavisine geçişte, **INR değeri ≥2.0** olana dek Rivaroksaban içeren ilaçlar ve VKA birlikte kullanılmalıdır. Geçiş döneminin ilk iki günü boyunca standart VKA başlangıç dozu uygulanmalı ve ardından INR testine göre belirlenen VKA dozu ile devam edilmelidir.

INR ölçümü Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın antikoagülan aktivitesinin ölçümü için uygun değildir. Hastalar eş zamanlı olarak Rivaroksaban içeren ilaç ve VKA kullanırken, **INR ertesı gün, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozundan hemen önce test edilmelidir (test bir önceki dozu takip eden 24 saat içinde yapılmamalıdır; daha erken yapıldığında Rivaroksaban içeren ilaçlar INR sonucunu etkileyecektir).** Rivaroksaban içeren ilaç kesildiğinde, 24 saat sonra elde edilen INR değerleri VKA dozlamasını güvenilir şekilde yansıtır.

## PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLARDAN RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'A GEÇİŞ

- İntravenöz fraksiyone olmayan (standart) heparin gibi sürekli parenteral ilaç uygulanan hastalar: Rivaroksaban içeren ilaçlar, ilaç kesildiğinde başlatılmalıdır.
- Sabit dozlama şeması ile Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH) gibi parenteral ilaç kullanan hastalar: parenteral ilaç kesilmeli ve Rivaroksaban içeren ilaçlar, planlanan bir sonraki parenteral ilaç uygulamasından 0-2 saat önce başlatılmalıdır.

## RİVAROKSABAN İÇEREN İLAÇLAR'DAN PARENTERAL ANTİKOAGÜLANLARA GEÇİŞ

İlk parenteral antikoagülan dozu, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç dozunun alınması gereken zamanda verilmelidir.

## KONTRENDİKASYONLAR

Tüm antikoagülanlarda olduğu gibi, Rivaroksaban içeren ilaçlar kanama riskini artırabilir. Bu nedenle Rivaroksaban içeren ilaçlar aşağıdaki durumların izlendiği hastalarda kontrendikedir:

- Klinik açıdan anlamlı aktif kanama
- Majör kanama açısından anlamlı risk teşkil ettiği düşünülen lezyon veya durumlar. Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazma varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya omurilik yaralanmaları, yeni geçirilmiş beyin, omurilik veya oftalmoloji ameliyatı, yakın zamanda gelişmiş olan intrakraniyal kanama, bilinen veya şüphelenilen özofagus varisleri, atriyoventrik malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal ya da intraserebral vasküler anomaliler gibi durumları içerebilir.
- Rivaroksaban içeren ilaçlar'a geçiş yapılan veya Rivaroksaban içeren ilaçlar'dan bir başka tedaviye geçiş yapılan ya da santral venöz veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda UFH uygulanan durumlar dışında, fraksiyone olmayan heparin (UFH), DMAH (enoksaparin, dalteparin vb.), heparin türevleri (fondaparinux vb.), oral antikoagülanlar (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban vb.) gibi diğer antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi
- Child-Pugh sınıf B ve C siroz hastaları dahil olmak üzere, koagülopati ve klinik açıdan anlamlı kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı
- İnme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsüyle birlikte antiplatelet tedavisi uygulanan AKS

### **Rivaroksaban içeren ilaçlar ayrıca aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:**

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Gebelik. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar Rivaroksaban içeren ilaçlar'la tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.
- Emzirme. Emzirmenin bırakılması veya tedavinin kesilmesi/tedaviden kaçınılması konusunda karar verilmelidir.

### **ÖZEL POPÜLASYONLAR**

Kanama riski yaş ilerledikçe artar. Daha yüksek kanama riski altında olan bazı hasta grupları kanama komplikasyonlarına dair bulgu ve semptomlar açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Bu hastalarda kullanım, aterotrombotik olayların önlenmesi açısından yararlarla karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Hemoglobun veya kan basıncı seviyesinde açıklanamayan herhangi bir düşme varsa kanama bölgesi aranmalıdır.

- **Böbrek yetmezliği olan hastalar:** Böbrek yetmezliği olan hastalar için "dozlama önerileri" bölümüne bakınız.
- **Eş zamanlı olarak diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalar:**
  - Sistemik azol antimikotikler (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) veya HIV proteaz inhibitörleriyle (örneğin ritonavir) birlikte Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın kullanımı önerilmemektedir.
  - Eş zamanlı olarak NSAİİ, ASA, platelet agregasyon inhibitörleri veya seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) gibi hemostazı etkileyen ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
  - Akut koroner sendromdan sonra, Rivaroksaban ve ASA veya Rivaroksaban ve ASA artı klopidogrel/tiklopidin tedavisi alan hastalar, yalnızca tedavinin yararları kanama riskine ağır bastığı takdirde NSAİİ'lerle eş zamanlı tedavi almalıdır.
  - Eritromisin, klaritromisin veya flukonazol ile etkileşiminin çoğu hastada klinik olarak anlamlı olması muhtemel değildir, ancak yüksek riskli hastalarda potansiyel olarak anlamlı olabilir (Böbrek yetmezliği olan hastalar için yukarıya bakınız).
- **Diğer hemorajik risk faktörleri olan hastalar:**

Diğer antitrombotikler gibi, Rivaroksaban içeren ilaçlar da aşağıdakileri içeren durumlardan dolayı kanama riskinin arttığı hastalarda önerilmemektedir:

  - Konjenital veya edinilmiş kanama bozuklukları
  - Kontrol altında olmayan ciddi arteriyel hipertansiyon
  - Potansiyel olarak kanama komplikasyonlarına yol açabilecek, aktif ülserasyon izlenmeyen diğer gastrointestinal hastalıklar (ör. inflamatuvar bağırsak hastalığı, özofajit, gastrit ve gastroözofageal reflü hastalığı)
  - Vasküler retinopati
  - Bronşektazi veya pulmoner kanama öyküsü
- **Prostetik kalp kapağı olan hastalar:**

Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın güvenliliği ve etkililiği prostetik kalp kapağı olan hastalarda çalışılmamıştır; bu nedenle, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın bu hasta popülasyonunda

yeterli antikoagülasyon sağladığını destekleyen veri bulunmamaktadır. Bu hastalarda Rivaroksaban içeren ilaçlar'la tedavi önerilmemektedir.

### **• Rivaroksaban içeren ilaçlar, aşağıdaki durumlarda AKS hastalarında dikkatli kullanılmalıdır:**

Rivaroksaban içeren ilaçlar, tek başına ASA veya ASA artı klopidogrel ya da tiklopidin ile birlikte AKS hastalarında dikkatli kullanılmalıdır:

- 75 yaş ve üzeri hastalarda . Tedavinin yarar-risk oranı, bireysel hasta bazında düzenli olarak değerlendirilmelidir.
- Vücut ağırlığı düşük (<60 kg) olan hastalarda
- Daha önce inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş hastalarda AKS için Rivaroksaban içeren ilaçlar ve antiplatelet tedavinin eş zamanlı tedavisi kontrendikedir.

## **DOZ AŞIMI**

Sınırlı emilim nedeniyle, 50 mg ve üzerindeki supratherapötik Rivaroksaban dozlarında ortalama plazma maruziyetinde daha fazla artışın gerçekleşmediği bir tavan etkisi beklenmektedir. Doz aşımı vakalarında emilimin azaltılması için aktif kömür kullanılması düşünülebilir.

## **KANAMA KOMPLİKASYONLARININ YÖNETİMİ**

Rivaroksaban içeren ilaç kullanan bir hastada kanama komplikasyonu geliştiği takdirde, bir sonraki Rivaroksaban içeren ilaç uygulaması ertelenmeli veya tedavi uygun şekilde kesilmelidir.

Bireyselleştirilmiş kanama yönetimi aşağıdakileri içerebilir:

- Mekanik kompresyon, cerrahi girişim, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünü veya kan bileşeni transfüzyonu gibi semptomatik tedavi
- Yukarıdaki önlemlerle kontrol altına alınamayan kanamalar için protrombin kompleks konsantresi (PCC), aktif protrombin kompleks konsantresi (APCC) ya da rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) gibi özgün prokoagulan tersine çevirici ilaç kullanılması düşünülmelidir. Ancak, şu anda bu ürünlerin Rivaroksaban içeren ilaç alan kişilerde kullanımıyla ilgili klinik deneyim oldukça sınırlıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından Rivaroksaban'ın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

## **KOAGÜLASYON TESTLERİ**

Rivaroksaban içeren ilaçlar rutin koagülasyon izlemi gerektirmez. Bununla birlikte, doz aşımı ve acil cerrahi gibi Rivaroksaban maruziyeti bilgisinin klinik kararların alınmasına yardımcı olabileceği istisnai durumlarda Rivaroksaban düzeyinin ölçülmesi faydalı olabilir.

Günümüzde, rivaroksaban düzeylerinin ölçülmesi için Rivaroksaban içeren ilaçlar'a özgü kalibratörlerle yapılan anti-FXa testleri piyasada bulunmaktadır. Klinik olarak endike olduğunda, hemostatik durum KÜB'de belirtilen şekilde Neoplastin kullanılarak PT'ye göre değerlendirilebilir.

Aşağıdaki koagülasyon testleri artar: Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve hesaplanmış PT uluslararası normalize oranı (INR). INR, VKA'ların PT üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere geliştirildiğinden, Rivaroksaban içeren ilaçlar'ın aktivitesini ölçmek için INR kullanımı uygun değildir. Yukarıda belirtilen şekilde Rivaroksaban içeren ilaçlar'dan VKA'ya geçiş yapılan durumlar dışında, doz veya tedavi kararları INR sonuçlarına göre verilmemelidir.

## DOZLAMAYA GENEL BAKIŞ TABLOSU

Tüm ürün bilgisi için KÜB'e bakınız

ENDİKASYON <sup>1</sup>	DOZLAMA <sup>1</sup>	ÖZEL POPÜLASYONLAR <sup>1</sup>
İnmenin önlenmesi Non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan yetişkin hastalara*	<b>🟡 Günde bir doz Rivaroksaban 20 mg</b> CrCl 15-49 ml/dk. olan böbrek fonksiyon bozukluğu izlenen hastalar <sup>b</sup> : <b>Günde bir doz 'Rivaroksaban' 15 mg</b>	<b>Stent yerleşimi ile PCI</b> (Maksimum 12 ay boyunca): - <b>🟡 Günde bir doz 'Rivaroksaban' 15 mg</b> artı P2Y <sub>12</sub> inhibitörü (ör. klopidogrel) - <b>Günde bir doz 'Rivaroksaban' 10 mg</b> artı P2Y <sub>12</sub> inhibitörü (ör. klopidogrel): böbrek fonksiyon bozukluğu (CrCl 30-49 ml/dk <sup>b</sup> ) olan hastalarda
Yetişkin hastalarda <b>DVT</b> ve <b>PE</b> <sup>c</sup> tedavisi ve rekürren DVT ve PE'nin önlenmesi	<b>Tedavi ve rekürrens önlenmesi:</b> 1-21. Gün: <b>🟡 Günde iki doz 'Rivaroksaban' 15 mg</b> <b>Rekürrens önlenmesi:</b> 22.günden itibaren: <b>🟡 Günde bir doz 'Rivaroksaban' 20 mg</b> CrCl 15-49 ml/dk. olan böbrek fonksiyon bozukluğu izlenen hastalar <sup>b</sup> : <b>🟡 Günde bir doz 'Rivaroksaban' 15 mg,</b> Eğer hastanın değerlendirilen kanama riski rekürrens riskinden ağır basıyor ise <b>Süresi uzatılmış rekürrens önlenmesi:</b> En az 6 ay tedaviden sonra <b>Günde bir doz 'Rivaroksaban' 10 mg</b>	<b>Yüksek riskli hastalarda süresi uzatılmış rekürrens önlenmesi:</b> <b>🟡 Günde bir doz Rivaroksaban 20 mg</b> Aşağıdaki durumlarda olanlar gibi, yüksek rekürren DVT veya PE riski altında olan hastalarda en az 6 ay tedaviden sonra süresi uzatılmış rekürrens önlenmesinde. - Komplike komorbidite izlenen - 'Rivaroksaban' 10 mg ile süresi uzatılmış önleme tedavisinde rekürren DVT veya PE gelişen
Elektif <b>kalça veya diz protezi cerrahisi</b> uygulanan yetişkinlerde VTE'nin önlenmesi	<b>Günde bir doz ' Rivaroksaban' 10 mg</b> <b>Kalça Protezi Ameliyatı:</b> 5 haftalık tedavi süresi <b>Diz Protezi Ameliyatı:</b> 2 haftalık tedavi süresi	
Yüksek iskemik olay riski altındaki <b>KAH</b> veya <b>sempomatik PAH</b> tanılı yetişkin hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	75-100 mg/gün dozunda <b>asetilsalisilik asit ile kombinasyon halinde günde iki doz 'Rivaroksaban' 2,5 mg</b>	
Kardiyak biyobelirteçlerin yükseldiği <b>AKS sonrası</b> yetişkin hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesi	<b>Standart antiplatelet tedavisiyle kombinasyon halinde</b> (tek başına asetilsalisilik asit 75-100 mg/gün veya asetilsalisilik asit 75-100 mg/gün artı klopidogrel 75 mg/gün veya standart tiklopidin dozu) <b>günde iki doz 'Rivaroksaban' 2,5 mg</b>	

**🟡 'Rivaroksaban' 15 mg ve 20 mg yemekle birlikte alınmalıdır<sup>1</sup>**

Tabletleri bütün olarak yutmayan hastalarda, 'Rivaroksaban' tablet kullanımdan hemen önce ezilip su veya elma püresi ile karıştırılarak oral yoldan uygulanabilir.

\*Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, ≥75 yaş, diabetes mellitus, önceden inme veya geçici iskemik atak gibi bir veya birden fazla risk faktörü olan hastalar. <sup>b</sup>Kreatinin klirensi 15-29 ml/dk. ve eş zamanlı olarak rivaroksaban plazma konsantrasyonunu artıran başka ilaçlar almakta olan böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. <sup>c</sup>Hemodinamik olarak stabil olmayan veya tromboliz ya da pulmoner embolektomi uygulanabilecek PE'li hastalarda fraksiyone olmayan heparine alternatif olarak önerilmez.

**Kaynak:** 1. Rivaroksaban Avrupa Komisyonu onaylı Kısa Ürün Bilgisi.