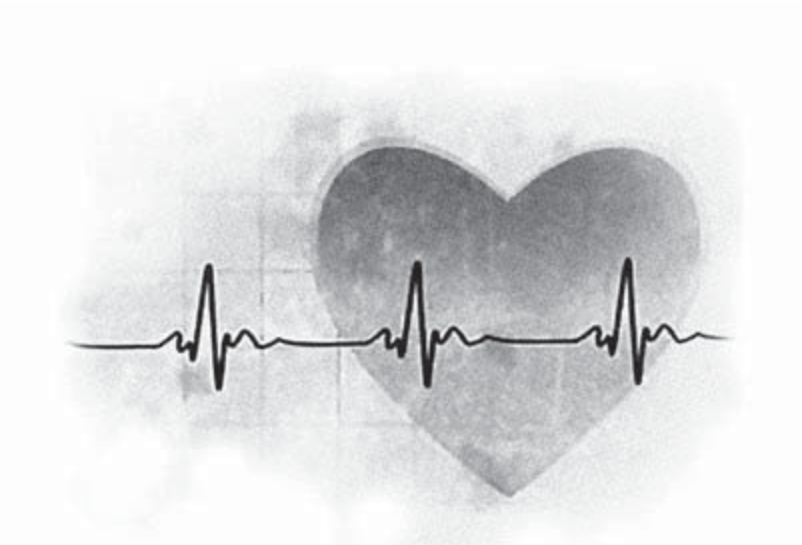


ریـــوارو کسـابـان
مشـــاوره حرفـــه‌ای

ترجمه: دکتر گیتی حاجبی
گروه بالینی، دانشکده داروسازی شهید بهشتی

■ **شکل دارویی**

قرص خوراکی: ۱۰mg، ۱۵mg، ۲۰mg

■ **نام برند**

Xarelto

■ **دسته دارویی**

✧ ضدانعقاد

✧ ضدانعقاد، مهار کننده فاکتور Xa

✧ ضدانعقاد مستقیم خوراکی (DOAC)

فارماکولوژی

فعال شـــدن پلاکت و تشـــکیل لخته فیبرین را به‌طـــور مســـتقیم مها ر می‌کنـــد، فاکتور Xa (FXa) را در هر دو مســـیر داخلی و بیرونی انعقاد به‌صورت انتخابی و برگشـــت‌پذیر مهار می‌کند. FXa، به‌عنوان بخشـــی از کمپلکس پروترومبیناز شـــامل فاکتور Va، یون‌های کلســـیم، فاکتور II و فســـفولیپید، تبدیل پروترومبین به ترومبین را کاتالیز می‌کند. ترومبین هـــم پلاکت‌ها را فعال می‌کنـــد و هـــم تبدیل فیبرینوژن بـــه فیبرین را کاتالیز می‌کند.

■ **جذب**

سریع

■ **توزیع**

Vdss: ~50 L

■ **متابولیسم**

کبدی از طریق CYP3A4/5 و CYP2J2

■ **دفع**

ادرار [۶۶ درصد عمدتاً از طریق ترشح توبولی فعال (تقریباً ۳۶ درصد به صورت داروی تغییر نیافته. ۳۰ درصد به صورت متابولیت‌های غیر فعال)]. مدفوع [۲۸ درصد (۷ درصد به صورت داروی تغییر نیافته. ۲۱ درصد به صورت متابولیت‌های غیرفعال)]

■ **زمان حداکثر غلظت پلاسمایی**

۲ تا ۴ ساعت

■ **نیمه عمر حذف**

نهایی: ۵ تا ۹ ساعت

افراد مسن: ۱۱ تا ۱۳ ساعت

■ **پیوند پروتئینی**

تقریباً ۹۲ تا ۹۵ درصد (عمدتاً به آلبومین)

■ **جمعیت‌های خاص**

۱ ـ اختلال عملکرد کلیوی

در معرض بودن به ریواروکسابان تا ۴۴ درصد در افراد مبتلا به اختلال خفیف (CrCl 50-79ml/minute) و تا ۵۲ درصد در بیماران با آسیب متوسط (CrCl 30-49 ml/minute) افزایش می‌یابد. در افراد مبتلا به آسیب متوسط کلیوی ۱/۸۶ برابر افزایش در AUC برای مهار فاکتور Xa و ۲/۱۶ برابر افزایش در طولانی شدن PT مشاهده شده است.

۲ ـ اختلال عمکرد کبدی

افزایش معنی‌دار در معرض بودن به ریواروکسابان در افراد با آسیب متوسط کبدی مشاهده گردید (کلاس B Child-Pugh). افزایش در اثر فارماکودینامیک نیز مشاهده شد. هیچ اطلاعات بالینی برای بیماران مبتلا به آسیب جدی کبدی در دسترس نیست.

۳ ـ افراد مسن

بیماران مسن غلظت‌های پلاسمایی بالاتری را نسبت به بیماران جوان‌تر نشان می‌دهند، با میانگین مقادیر AUC تقریباً ۵۰ درصد بیشتر، عمدتاً به‌علت کاهش (واضح) کل بدن و کلیرانس کلیوی.

۴ ـ نژاد

افراد سالم ژاپنی، در مقایسه با سایر نژادها شامل افراد چینی، ۲۰ تا ۴۰ درصد در معرض بیشتر قرار دارند.

■ **موارد مصرف**

□ **کاربردهای برچسب شده**

پروفیلاکسی ترومبوز عمیق وریدی: ترومبوپروفیلاکسی بعد از عمل، از ترومبوز عمیق وریدی (DVT) که ممکن است در بیماران تحت عمل جراحی جایگزینی زانو یا هیپ به آمبولی ریوی منجر گردد.

درمان ترومبوز عمیق وریدی: درمان DVT.

فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای: پیشگیری از استروک و آمبولی سیستماتیک در بیماران مبتلا

به فیبریلاسیون دهلیزی (AF) غیردریچه‌ای

توجه: دستورالعمل‌های ۲۰۱۴ انجمن قلب آمریکا / کالج آمریکایی قلب و جامعه ضربان قلب برای مدیریت AF، ضدانعقاد خوراکی برای بیماران مبتلا به AF غیردریچه‌ای یا فلوتر دهلیزی با استروک قبلی، TIA، یا یک CHA2DS2-VASc stcore ≥2 را توصیه کرد. به‌عنوان یک جایگزین برای وارفارین، ریواروکسابان ممکن است برای ۳ هفته قبل و ۴ هفته بعد از کاردیوورسیون در بیماران مبتلا به AF یا فلوتر دهلیزی با دوره مساوی یا بیشتر از ۴۸ ساعت یا وقتی مدت زمان مشخص نیست، نیز به‌کار رود.

درمان آمبولی ریوی: درمان آمبولی ریوی

کاهش خطر (پیشگیری ثانویه) از عود ترومبوز عمیق وریدی و/ یا آمبولی ریوی: کاهش خطر از برگشت DVT و آمبولی ریوی به‌دنبال ۶ ماه درمان اولیه برای DVT و/ یا آمبولی ریوی.

■ موارد منع مصرف

حساسیت شدید به ریواروکسابان یا هر یک از اجزای فرمولاسیون. خونریزی فعال پاتولوژیک

برچسب کانادایی: علاوه بر موارد منع مصرف (نه در برچسب آمریکایی): بیماری کبدی (شامل کلاس‌های B و C طبقه‌بندی Child-Pugh) همراه با کواگولوپاتی و خطر خونریزی بالینی مربوطه. لزیون‌ها یا شرایط افزایش خطر خونریزی بالینی قابل توجه (از قبیل، انفارکتوس مغزی هموراژیک یا ایسکمیک، آسیب هموستاز خود به‌خودی یا اکتسابی، بیماری زخم پپتیک فعال با خونریزی اخیر). درمان هم‌زمان سیستماتیک با مهارکننده‌های قوی CYP3A4 و P-glycoprotein(P-gp) (از قبیل، کتوکنازول، ایتراکونازول، پوزاکنازول، ریتوناویر). هم‌زمان استفاده سایر داروهای ضدانعقاد شامل هپارین Non-Fractionated (به‌جز مقادیر مصرفی که برای نگهداری وریدهای مرکزی یا باز بودن کاتتر شریانی به‌کار می‌رود)، هپارین‌های با وزن مولکولی پایین (از قبیل انوکساپارین، دالته پارین) یا مشتقات هپارین (از قبیل، fondaparinux)، هم‌زمان با استفاده وارفارین، آپیکسابان، دابیگاترین به‌جز مواقع تعویض درمان به یا از ریواروکسابان. حاملگی، شیردهی

مقدار مصرف: بزرگسال

توجه: حد افراطی وزن بدن (بیش از ۱۲۰ یا کمتر از ۵۰ کیلوگرم) تأثیر معنی‌داری در معرض بودن ریواروکسابان ندارد. با این حال، دستورالعمل ۲۰۱۶ انجمن بین‌المللی ترومبوز و هموستاز (ISTH) اجتناب از استفاده ریواروکسابان (و سایر داروهای ضدانعقادی مستقیم خوراکی) در افراد با BMI بیش از 40kg/m2 یا وزن بیش از ۱۲۰ کیلوگرم را به‌علت فقدان اطلاعات بالینی در این جمعیت توصیه می‌کند.

■ درمان ترومبوز عمیق وریدی (DVT)، آمبولی ریوی (PE)

□ خوراکی

مقدار مصرف شروع: ۱۵mg دو بار در روز با غذا برای ۲۱ روز پس از آن ۲۰mg یک بار در روز با غذا.

توجه: پزشکان کالج آمریکایی قفسه سینه

(ACCP) درمـــان ضدانعقادی را بـــرای ۳ ماه در بیماران مبتلا به DVT تحریک شده یا مساوی یا بیشـــتر از ۳ ماه برای DVT بی‌دلیل (مدت زمان بســـتگی به خطر خونریزی دارد) توصیه می‌کنند. برچســـب کانادایی توصیه بـــه ادامه درمان برای حداقـــل ۳ ماه اگر اپـــی زود اول DVT ثانوی به عوامل خطر گذرا اســـت (از قبیل، ترومای اخیر، جراحـــی، بی‌حرکتـــی) و دوره طولانی‌تر درمان اگر بیمـــار عوامل خطـــر پایدار یـــا ایدیوپاتیک DVT/PE دارند.

■ کاهش خطر (پیشگیری ثانویه) از برگشت DVT/PE بعد از یک درمان اولیه ۶ ماهه

□ خوراکی

۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز با غذا. دوره درمان در مطالعه گسترده – EINSTEIN ۶ تا ۱۲ ماه، علاوه بر دوره درمان اولیه ۶ تا ۱۲ ماهه بود.

■ ترومبوپروفیلاکسی DVT بعد از عمل

□ خوراکی

توجه: درمان اولیه بعد از تثبیت هموســـتاز، ۶ تا ۱۰ ساعت بعد از عمل است.

جایگزینی زانو: ۱۰mg یک بار در روز.
توصیه کل دوره درمان ۱۲ روز.

توصیه ACCP: حداقل ۱۰ تا ۱۴ روز.
دوره طولانی تا ۳۵ روز توصیه شده است.

جایگزینی هیپ: ۱۰mg یک بار در روز.

کل دوره درمان: ۳۵ روز.

توصیه ACCP: حداقل ۱۰ تا ۱۴ روز.
دوره طولانی تا ۳۵ روز توصیه شده است.

■ فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای (برای پیشگیری استروک و آمبولی سیستماتیک)

□ خوراکی

۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز با وعده غذای شب.

■ تبدیل

□ تبدیل از وارفارین

وارفارین را قطع کنید و فوراً ریواروکسابان را تا افت INR کمتر از به ۳/۰ (برچسب US) یا مساوی یا کمتر از ۲/۵ (برچسب کانادایی) شروع کنید.

□ تبدیل به وارفارین

توجه: ریواروکســـابان بر INR اثـــر می‌گذارد. بنابراین، اندازه‌گیری‌های اولیه INR بعد از شـــروع وارفارین ممکن است معتبر نباشد.

برچسب U.S.: ریواروکسابان را قطع کنید و هر دو وارفارین و یـــک ضدانعقاد تزریقی را در زمان نزدیک مقدار مصرف بعدی ریواروکسابان که باید می‌گرفت، شروع کنید (ســـایر روش‌ها برای این تبدیل ممکن است قابل قبول باشد).

برچســـب کانادایی: ریواروکســـابان را به‌طور هم‌زمان با وارفارین تا INR مساوی یا کمتر از ۲/۵ ادامه دهید و بعد ریواروکسابان را قطع کنید.

توجه: با توجه به فقدان آنتی‌دوت برای برگشت ریواروکســـابان، با این استراتژی باید احتیاط کرد. طی دو روز اول درمـــان هم‌زمان، مقادیر مصرف معمول وارفارین ممکن اســـت بدون آزمایش INR داده شود. بعد از آن، در درمان هم‌زمان، INR روزانه فقط قبل از مصرف بعدی ریواروکسابان برنامه‌ریزی شده، اندازه‌گیری گردد، برحسب اقتضا بعد از قطع ریواروکسابان، آزمایش INR ممکن است حداقل ۲۴

ســـاعت بعد از آخرین مقدار مصرف ریواروکسابان انجام گیرد.

□ **تبدیل از اینفیوژن مداوم هپارین غیرفراکشنه**

ریواروکســـابان را در زمان قطع هپارین شروع کنید.

□ **تبدیل به اینفیوژن مداوم هپارین غیرفراکشنه**

ریواروکســـابان را قطع کنید و اینفیوژن مداوم هپارین غیرفراکشـــنه را در زمـــان مقدار مصرف بعدی ریواروکسابان که باید می‌گرفت شروع کنید.

□ **تبدیل از داروهای ضدانعقادی**

بـــه غیر از وارفارین و اینفیـــوژن مداوم هپارین غیرفراکشنه:

برچســـب .U.S: داروی ضدانعقاد فعلی را قطع کنید و ریواروکســـابان را همان زمان یا کمتر از ۲ ساعت قبل از مقدار مصرف شب برنامه‌ریزی منظم داروهای ضدانعقاد قطع شده، شروع کنید.

برچسب کانادایی: آنتی‌کواگولانت فعلی را قطع کنید و ریواروکســـابان را همان زمان یا کمتر از ۲ ساعت قبل ا ز مقدار مصرف بعدی شب برنامه‌ریزی شده منظم داروی ضدانعقاد قطع شده، شروع کنید. بیمارانی که مقادیر مصرف پروفیلاکســـی داروی ضدانعقاد را از قبل دریافت می‌کردند، ممکن است ریواروکســـابان را همان زمان یا بیشتر از ۶ ساعت بعد از آخرین مقدار مصرف پروفیلاکسی شروع کنند.

□ **تبدیل به ســـایر آنتی‌کواگولانت‌ها (به غیر از وارفارین)**

ریواروکسابان را قطع کنید و آنتی‌کواگولانت را در زمان مقدار مصرف بعدی ریواروکسابان که باید بیمار می‌گرفت، شروع کنید.

مقدار مصرف: سالمندان

به مقدار مصرف بزرگســـالان مراجعه کنید. در بزرگسال مسن با CrCl بین ۵۰–۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه مقدار مصرف را کاهش دهید (تنظیم مقدار مصرف خاص ارایه نشـــده اســـت). در بزرگسالان مسن با CrCl کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه به‌علت افزایش خطر خونریزی از مصرف اجتناب کنید.

مقدار مصرف: نارسایی کلیوی

توجه: ارزیابی ایمنی و اثر بخشی کارآزمایی‌های بالینی فرمول Cockcroft-Gault را با استفاده از وزن واقعی بدن (محدوده وزن بیماران مورد استفاده در کارآزمایی‌هـــای بالینی: ۳۳ تا ۲۰۹ کیلوگرم) مورد استفاده قرار داد.

DVT, PE، کاهش خطر از برگشت DVT/ PE:

برچسب .U.S

CrCl مســـاوی یا بیشتر از ۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه: در برچســـب ســـازنده هیچ تنظیم مقدار مصرفی ارایـــه نگردیده اســـت. مـــلاک Beers توصیه به کاهش مقدار مصرف در افراد بزرگســـال مسن با ســـن مساوی یا بیشتر از ۶۵ سال با یک CrCl بین ۵۰–۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه دارد (تنظیم مقدار مصرف خاص ارایه نشده است).

CrCl کمتـــر از ۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه: اجتناب از مصرف.

ESRD (مرحله نهایی بیمـــاری کلیوی) نیازمند همودیالیز: غیرقابل دیالیز . استفاده توصیه نمی‌شود.

برچسب کانادایی

CrCl مســـاوی یا بیشتر از ۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه: هیچ تنظیم مقدار مصرفی نیاز نیست.

CrCl کمتر از ۳۰ میلی‌لیتـــر/ دقیقه: اجتناب از مصرف.

■ **فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای**

برچسب U.S.: CrCl بیشتر از ۵۰ میلی‌لیتر/ دقیقه: تنظیم مقدار مصرفی نیاز نیست.

CrCl ۳۰–۱۵ میلی‌لیتر/ دقیقه: ۱۵ میلی‌گرم یک بار در روز با وعده غذای شب. عملکرد کلیه را برحسب نشان بالینی ارزیابی و مقدار مصرف را مطابق آن تنظیم کنید. قطع مصرف در بیماران با نارسایی حاد پیشرفته کلیوی. بر طبق AHA/ACC/HRS، ممکن است کاهش مقدار مصرف در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مزمن متوسط تا شدید (CKD) در نظر گرفته شود، اگرچه ایمنی و اثربخشی این روش هنوز ثابت نشده است. ملاک Beers توصیه به کاهش مقدار مصرف در بزرگسالان مسن با سن مساوی یا بیشتر از ۶۵ سال با CrCl بین ۳۰ تا ۵۰ میلی‌لیتر/ دقیقه دارد (تنظیم مقدار مصرف خاص ارایه نشده است) و اجتناب از مصرف اگر CrCl <30 میلی‌لیتر/ دقیقه باشد.

CrCl کمتر از ۱۵ میلی‌لیتر/ دقیقه: هیچ تنظیم مقادیر مصرفی در برچسب سازنده ارایه نشده است. در بیماران با نارسایی حاد پیشرفته کلیوی مصرف را قطع کنید.

توجه: در بیماران با بیماری شدید یا مرحله ـ آخر مزمن کلیوی، وارفارین ضدانعقاد انتخابی باقی می‌ماند.

□ **ESRD نیازمند همودیالیز**

غیرقابل دیالیز، استفاده توصیه نمی‌شود.

توجه: در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی شدید یا مرحله ـ آخر، وارفارین ضدانعقاد انتخابی باقی می‌ماند.

برچسب کانادایی: CrCl مساوی یا بیشتر از ۵۰ میلی‌لیتر/ دقیقه: نیاز به تنظیم مقدار مصرف ندارد.

CrCl ۴۹–۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه: ۱۵ میلی‌گرم یک بار در روز

CrCl کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه: اجتناب از مصرف

■ **ترومبوپروفیلاکسی بعد از عمل جراحی**

CrCl بیشتر از ۵۰ میلی‌لیتر/دقیقه: تنظیم مقدار مصرف لازم نیست.

CrCl ۳۰ تا ۵۰ میلی‌لیتر/ دقیقه: هیچ تنظیم مقدار مصرفی در برچسب سازنده ارایه نشده است. با احتیاط به‌کار ببرید و هر نوع علامت از دست رفتن خون را ارزیابی کنید. استفاده در بیماران مبتلا به نارسایی حاد پیشرفته را قطع کنید. ملاک Beers توصیه به کاهش مقدار مصرف در افراد مسن با سن مساوی یا کمتر از ۶۵ سال با CrCl ۵۰– ۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه دارد (تنظیم مقدار مصرف خاص ارایه نشده است).

CrCl کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/ دقیقه: اجتناب از مصرف

ESRD نیازمند همودیالیز: غیرقابل دیالیز. استفاده توصیه نمی‌شود.

مقدار مصرف: آسیب کبدی

برچسب U.S.: آسیب خفیف (کلاس A Child-Pugh): هیچ تنظیم مقدار مصرفی در برچسب سازنده ارایه نشده است. اطلاعات محدود پاسخ‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را مشابه افراد سالم نشان می‌دهد.

آسیب متوسط تا شدید (کلاس B یا C Child-Pugh) و هر بیمار ی کبدی همراه با

کواگولوپاتی: اجتناب از مصرف.

برچسب کانادایی: آسیب خفیف کبدی (کلاس A Child-Pugh): هیـــچ تنظیـــم مقدار مصرفی در برچسب سازنده ارایه نشده است. اطلاعات محدود پاسخ فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را مشابه افراد سالم نشان می‌دهد.

آسیب متوســـط (کلاس B Child-Pugh): هیچ تنظیم مقدار مصرفی در برچســـب ســـازنده ارایه نشده اســـت. با احتیاط استفاده شـــود. اطلاعات محدود افزایش معنی‌دار پاســـخ فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را نشان می‌دهد [از قبیل افزایش AUC (حدود ۲/۳ برابر برای کل و حدود ۲/۶ برابر برای باند نشـــده) و Cmax (۲۷ درصد برای کل و ۳۸ درصد برای باند نشده)].

آسیب شـــدید کبدی (کلاس C Child-Pugh): هیچ تنظیم مقدار مصرف در برچسب سازنده ارایه نشده است (مطالعه نشده است).

آسیب کبدی (شامل کلاس B و C Child-Pugh) همـــراه با کواگولوپاتی، و داشـــتن خطر خونریزی بالینی مربوط: منع مصرف دارد.

مقدار مصرف: چاقی

وزن بدن بیشتر از ۱۲۰ کیلوگرم تأثیر معنی‌داری در معرض بودن ریواروکســـابان نمی‌گذارد، نتایج بالینی در کارآزمایی‌های ترومبوپروفیلاکســـی بعد از عمل نیز تحت تأثیـــر وزن نبودند (تا ۱۹۰kg). بنابرایـــن، تنظیم مقدار مصرف ممکن اســـت نیاز نباشـــد. دســـتورالعمل ۲۰۱۶ انجمـــن بین‌المللی ترومبوز و هموســـتاز (ISTH) توصیه به اجتناب از مصرف ریواروکسابان (و سایر داروهای ضدانعقادی خوراکـــی مســـتقیم) در بیماران بـــا BMI بیش از 40 kg/m2 یـــا وزن بیش از ۱۲۰ کیلوگرم به‌علت فقدان اطلاعات بالینی در این جمعیت دارد. اگر در بیمـــاران با BMI بیش از 40 kg/m2 یا وزن بیش از ۱۲۰ کیلوگرم استفاده شد، ISTH پیشنهاد می‌کند سطوح پیک و تراف با استفاده از ارزیابی آنتی‌فاکتور Xa یا اسپکتروسکوپی جرمی اندازه‌گیری شود. اگر ســـطح دارو زیر محدوده مورد انتظار است، ISTH توصیه به تبدیل به یک آنتاگونیســـت ویتامین K به جای تنظیم مقدار مصرف ریواروکسابان دارد.

■ تجویز

مقادیر مصرف مساوی یا بیش از ۱۵ میلی‌گرم در روز با غذا تجویز شود. مقدار مصرف ۱۰ میلی‌گرم در روز ممکن است بدون توجه به غذا تجویز شود. برای فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای، با غذای شب تجویز شود. برای بیمارانی که تمام قرص‌ها را نمی‌تواننـــد ببلعند، قرص‌ها (همه پوتنســـی‌ها) ممکن اســـت خرد شـــوند و با آب سیب بلافاصله قبل از مصرف مخلوط شـــوند. تجویز قرص‌های ۱۵ و ۲۰ میلی‌گـــرم با غذا را فـــوراً پیگیری کنید (قرص‌های ۱۰ میلی‌گرم ممکن است بدون توجه به غذا تجویز شوند).

برای تجویز از طریق لوله تغذیه نازوگاستریک/ گاستریک، قرص‌ها (همه پوتنسی‌ها) ممکن است خرد شـــوند و با ۵۰ میلی‌لیتر آب مخلوط شـــوند. سوسپانسیون را طی ۴ ساعت از آماده شدن تجویز کنیـــد و پیگیری کنید. تجویز قرص‌های ۱۵ و ۲۰ میلی‌گرمی را بلافاصله با تغذیه داخلی همراه باشد (قرص‌هـــای ۱۰ میلی‌گرمی ممکن اســـت بدون توجه به غذا مصرف شـــوند). از تجویز دیســـتال

به معده خـــودداری کنید. یک کاهش در AUC و Cmax (بـــه ترتیب ۲۹ درصد و ۵۶ درصد) وقتی ریواروکسابان به پروکسیمال روده کوچک تحویل شد، مشاهده گردید. کاهش بیشتر ممکن است با تحویل به دیستال روده کوچک یا کولون صعودی مشاهده شود.

مقادیر مصرفی فراموش شـــده: بیمارانی که مقادیر مصرف ۱۵ میلی‌گرم دو بار در روز دریافت می‌کنند که یک مقدار مصرف را فراموش کردند باید فـــوراً یک مقدار مصـــرف بگیرند تا اطمینان حاصل شـــود ۳۰ میلی‌گرم ریواروکســـابان در روز مصرف شده است (دو قرص ۱۵ میلی‌گرم ممکن است باهم دریافت شود). از سر گرفتن درمان روز بعد مطابق دریافت قبلی اســـت. بیمارانی که یک مقدار مصـــرف در روز می‌گیرند که مقدار مصرف را فرامـــوش کردند باید هرچه زودتر در همان روز دریافت کنند. از ســـر گرفتـــن درمان روز بعد مثل دریافت قبلی است.

■ نگهداری

در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد (77°F) نگهداری کنید. محدوده مجاز بین ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد (۵۹ تا ۸۶ درجه فارنهایت).

■ تداخل‌های دارویی

ترکیب‌هایی بـــا خصوصیـــات آنتی‌پلاکت (از قبیل، مهارکننده‌هـــای P2Y12، NSAIDs، SSRIs و غیره): ممکن اســـت اثر ضدانعقادی ریواروکسابان را افزایش دهند.

با احتیاط خطرات و منافع این ترکیب را در نظر بگیرید و به دقت ارزیابی کنید. برچســـب کانادایی توصیـــه به اجتناب prasugrel یا ticagrelor دارد. درمان را ارزیابی کنید.

داروهای ضدانعقاد: ممکن است اثر ضدانعقادی ریواروکسابان را افزایش دهند. به محتوای تداخل دارویی جداگانه و محتوای کامل منوگراف دارو با توجه به استفاده ریواروکسابان با آنتاگونیست‌های ویتامین K (از قبیل، وارفارین، acenocoumarol) طی تبدیل داروی ضدانعقادی و دوره‌های ارتباطی رجوع کنید.

ترکیب‌های ضدپلاکت (مهار کننده‌های P2Y12): ممکن است اثر جانبی/سمی ریواروکسابان را بالا ببرنـــد. به‌خصوص، خطر خونریزی ممکن اســـت افزایش یابد.

با دقت مضـــرات و منافع این ترکیب را در نظر بگیرید و به دقت ارزیابی کنید. برچسب کانادایی توصیـــه به اجتناب prasugrel یا ticagrelor دارد. تغییر درمان را در نظر بگیرید.

آپیکسابان: ممکن است اثر ضدانعقاد داروهای ضدانعقادی را بالا ببرد. به محتوای جداگانه تداخل دارویی و محتوای کامل منوگراف دارو با توجه به اســـتفاده آپیکسابان با آنتاگونیست‌های ویتامین K (از قبیل، وارفارین، acenocoumarol) طی تغییر داروی ضدانعقادی و دوره‌هـــای ارتباطی مراجعه کنید.

آســـپیرین: ممکن اســـت اثر جانبی/ســـمی ریواروکســـابان را بـــالا ببرد. به‌خصـــوص، خطر خونریزی ممکن است افزایش یابد.

با دقت مضـــرات و منافع این ترکیب را در نظر بگیریـــد و به دقت ارزیابی کنیـــد. تغییر دارو را در

نظر بگیرید.

بوسنتان: ممکن است غلظت سرمی ترکیب‌های CYP3A4 را کاهش دهد. درمان را ارزیابی کنید.

کلاریترومایسین: ممکن است غلظت سرمی ریواروکسابان را افزایش دهد.

در بیماران با آسیب کلیوی، کلاریترومایسین نباید به‌کار رود مگر این که مناقع بالقوه به‌خطرات بالقوه به چربد. این تداخل بعید است در بیماران با عملکرد طبیعی کلیوی از نظر بالینی معنی‌دار باشد. تغییر درمان را در نظر بگیرید.

کلاژناز (سیستمیک): داروهای ضدانعقادی ممکن است اثر نامطلوب/سمی کلاژناز (سیستمیک) را بالا ببرند. به‌خصوص، خطر کبودی و یا خونریزی محل تزریق ممکن است افزایش یابد. درمان را ارزیابی کنید.

القاکننده‌های (متوسط) CYP3A4: ممکن است غلظت سرمی ترکیب‌های CYP3A4 را کاهش دهند. درمان را ارزیابی کنید.

القاکننده‌های (قوی) CYP3A4: ممکن است غلظت سرمی ریواروکسابان را کاهش دهند. اجتناب از ترکیب لازم است.

دابیگاتران اتکسیلیت: ممکن است اثر ضدانعقادی داروها را بالابرد. به محتوای جداگانه تداخل دارویی و محتوای کامل منوگراف دارو با توجه به استفاده دابیگاتران اتکسیلیت با آنتاگونیست‌های ویتامین K (از قبیل، وارفارین، acenocoumarol) طی تبدیل داروی ضدانعقاد و دوره‌های ارتباطی مراجعه کنید. اجتناب از ترکیب لازم است.

دابرافنیب: ممکن است غلظت سرمی ترکیب‌های CYP3A4 را کاهش دهد.

در صورت امکان برای سوبسترای CYP3A4 آلترناتیو جستجو کنید. اگر درمان هم‌زمان اجتناب‌ناپذیر است، اثرات بالینی این سوبسترا را به دقت ارزیابی کنید (به‌خصوص اثرات درمانی). تغییر درمان را در نظر بگیرید.

دساتینیب: ممکن است اثر ضدانعقادی داروها را بالا ببرد. درمان را ارزیابی کنید.

دفرازیروکس: ممکن است غلظت سرمی سوبسترای CYP3A4 را کاهش دهد. درمان را ارزیابی کنید.

داروی ضدانعقادی ممکن است اثر نامطلوب/سمی دفرازیروکس را بالا ببرند. به‌خصوص، خطر زخم/تحریک GI یا خونریزی GI ممکن است افزایش یابد. درمان را ارزیابی کنید.

دئوکسی‌کومیک‌اسید: داروی ضدانعقادی ممکن است اثر نامطلوب/سمی دئوکسی‌کومیک‌اسید را بالا ببرند. به‌خصوص، خطر خونریزی یا کبودی ناحیه درمان ممکن است افزایش یابد. درمان را ارزیابی کنید.

ادوکسابان: ممکن است اثر ضدانعقادی داروها را بالا ببرد. به محتوای جداگانه تداخل دارویی و محتوای کامل منوگراف دارو با توجه به استفاده ادوکسابان با آنتاگونیست‌های ویتامین K (از قبیل، وارفارین، acenocoumarol) طی تبدیل داروی ضدانعقادی و دوره‌های ارتباطی مراجعه کنید.

استفاده ترکیبی محدود ممکن است طی دوره‌های انتقال از یک داروی ضدانعقادی به دیگری به‌کار رود. منوگراف کامل داروی ادوکسابان را برای توصیه‌های خاص در هنگام تعویض درمان

داروی ضدانعقــادی ببینید. اجتناب از ترکیب لازم است.

اریترومایسین (سیستمیک): ممکن است غلظت سرمی ریواروکسابان را افزایش دهد.

در بیماران با آسیب عملکرد کلیوی، اریترومایسین نباید استفاده شود مگر منافع بالقوه به خطرات بالقوه بچربد. ایــن تداخل از نظر بالینــی در بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی بعید اســت معنی‌دار باشد. تغییر درمان را در نظر بگیرید.

مشتقات استروژن: ممکن است اثر ضدانعقادی آنتی‌کواگولانت‌ها را کاهش دهند. بیشــتر به‌طور خاص اثرات بالقوه پروترومبیک بعضی استروژن‌ها و ترکیب‌های استروژن ـ پروژستین ممکن است با اثرهای آنتی‌کواگولانت‌ها تداخل کند.

بــا دقت منافــع احتمالــی اســتروژن‌ها را در مقابل افزایش خطر بالقــوه اثرات پروکواگولانت و ترومبوآمبولیسم ســنجیده شوند. مصرف تحت بعضی شرایط کنتراندیکه در نظر گرفته می‌شود. به دستورالعمل‌های مربوط برای توصیه‌های خاص مراجعه کنید. به استثنای: Tibolone. تغییر درمان را بررسی کنید.

فاکتور X (انســانی): داروهــای ضدانعقادی (مهارکننده‌هــای فاکتــور Xa) ممکن اســت اثر درمانی فاکتور X (انسانی) را کاهش دهند. درمان را ارزیابی کنید.

Fusidic Acid (سیستمیک): ممکن است غلظت سرمی ریواروکسابان را افزایش دهد.

اگر امکان دارد جایگزین‌ها برای این ترکیب را در نظر بگیرید. تنظیم‌های مقدار مصرف ریواروکسابان وقتی با Fusidic Acid (سیستمیک) استفاده می‌شود ممکن است ضروری باشد. بیمارانی که این ترکیب را استفاده می‌کنند باید با دقت زیاد ارزیابی شوند. تغییر درمان در نظر گرفته شود.

Hemin: ممکن اســت اثر ضدانعقاد داروهای ضدانعقادی را بالا ببرد. اجتناب از ترکیب لازم است.

گیاهان (با ویژگی‌های ضدانعقادی/آنتی‌پلاکت) (از قبیل، Alfalfa، Anise، Bilberry): ممکن است اثر نامطلوب/سمی داروهای ضد انعقادی را افزایش دهند. خونریزی ممکن اســت اتفاق بیافتد. تغییر درمان را در نظر بگیرید.

Ibritumomab: داروهــای ضدانعقادی ممکن است اثر نامطلوب / سمی Ibritumomab را افزایش دهند. هر دو ترکیب ممکن است در افزایش خطر خونریزی سهیم باشند. درمان را ارزیابی کنید.

Ibrutinib: ممکن اســت اثر نامطلوب /سمی داروهــای ضدانعقادی را افزایــش دهد. درمان را ارزیابی کنید.

مهارکننده‌هــای CYP3A4 (متوســط) و P-glycoprotein: ممکن اســت غلظت ســرمی ریواروکسابان را افزایش دهند.

در بیماران بــا عملکرد طبیعی کلیه کاری لازم نیست. برچسب آمریکا توصیه به اجتناب در بیماران با برآورد کلیرانس کراتینین ۸۰–۱۵ میلی‌لیتر/دقیقه دارد مگر منافع بعدی به خطر بچربد. برای جزییات به برچســب کانادایی منوگراف مراجعه شود. تغییر درمان در نظر گرفته شود.

مهارکننده‌هــای CYP3A4 (قــوی) و P-glycoprotein: ممکــن اســت غلظــت ســرمی ریواروکســابان را افزایش دهند (استثنا: کلاریترومایسین. اجتناب از ترکیب لازم است).

Limaprost: ممکن اســت اثر نامطلوب /سمی داروهای ضدانعقادی را افزایش دهد. خطر خونریزی ممکن افزایش یابد. درمان را ارزیابی کنید.

Nevirapine: ممکن اســت غلظت ســرمی ریواروکسابان را کاهش دهد. درمان را ارزیابی کنید.

Nintedanib: داروهای ضدانعقادی ممکن است اثر نامطلوب /سمی Nintedanib را افزایش دهند. به‌خصوص، خطر خونریــزی ممکن افزایش یابد. درمان را ارزیابی کنید.

ترکیب‌های ضدالتهاب غیراستروییدی: ممکن است اثر ضدانعقاد داروی ضدانعقادی را بالا ببرد. درمان را ارزیابی کنید.

NSAID (غیر انتخابی): ممکن است اثر نامطلوب /سمی ریواروکسابان را بالا ببرد. به‌خصوص، خطر خونریزی ممکن افزایش یابد.

یک ارزیابی کامل خطر به منفعت باید برای تمام بیماران قبل از مصرف هم زمان ریواروکســابان و داروهای ضدالتهاب غیراســتروییدی (NSAIDs) انجام گیرد. اگر ترکیب به‌کار رفت، بیماران باید به دقت بیشتر برای هر نوع علایم خونریزی ارزیابی شوند. تغییر درمان را در نظر بگیرید.

Obinutuzumab: داروهــای ضدانعقــادی ممکن است اثر نامطلوب/سمی Obinutuzumab را افزایــش دهند. به‌خصــوص، خطر جدی وقایع خونریزی ـ مربوطه ممکــن افزایش یابد. درمان را ارزیابی کنید.

Omacetaxine: داروهای ضدانعقادی ممکن است اثر نامطلوب /سمی Omacetaxine را افزایش دهند. به‌خصوص، خطر وقایع خونریزی ـ مربوطه ممکن است افزایش یابد.

از مصــرف هم‌زمان داروهــای ضدانعقادی با Omacetaxine در بیماران با شمارش پلاکت کمتر از ۵۰,۰۰۰/uL اجتناب کنید. درمان را ارزیابی کنید.

اسیدهای چرب امگا ۳: ممکن است اثر ضدانعقاد داروی ضدانعقادی را بــالا ببرد. درمان را ارزیابی کنید.

Pentosan Polysulfate: ممکــن اســت اثر ضدانعقادی داروی ضدانعقادی را بالا ببرد. درمان را ارزیابی کنید.

پروژستین‌ها: ممکن است اثر درمانی داروهای ضدانعقادی را کاهش دهند. به‌طور خاص بیشــتر اثرهای بالقوه پروترومبیک بعضی پروژســتین‌ها و ترکیب‌های اســتروژن ـ پروژستین ممکن است با اثرات داروهای ضدانعقادی تداخل کند.

با دقــت منافــع احتمالی پروژســتین‌ها را در مقابل افزایش خطر بالقوه اثرات پروکواگولانت و ترومبوآمبولیسم سنجیده شوند. استفاده در شرایطی کنتراندیکه در نظر گرفته می‌شود. به دستورالعمل‌ها برای توصیه‌های خاص مراجعه شوند. تغییر درمان را بررسی کنید.

آنالوگ‌های پروستاســیکلین: ممکن است اثر نامطلوب /ســمی داروهای ضدانعقادی را افزایش دهند. به‌خصوص اثرات آنتی‌پلاکت این ترکیب‌ها ممکن است به افزایش خطر خونریزی منجر گردد. درمان را ارزیابی کنید.

سالیسیلات‌ها: ممکن است اثر ضدانعقاد داروی ضدانعقادی را بالا ببرند. درمان را ارزیابی کنید.

Siltuximab: ممکــن اســت غلظت ســرمی سوبســترای CYP3A4 را کاهــش دهد. درمان را ارزیابی کنید.

St John's Wort: ممکن اســت غلظت سرمی ریواروکســابان را کاهش دهد. اجتناب از ترکیب لازم است.

Sugammadex: ممکــن اســت اثر ضدانعقاد داروهای ضدانعقادی را بالا ببرد. درمان را ارزیابی کنید.

ترکیب‌هــای ترومبولیتیک: ممکن اســت اثر ضدانعقاد داروهای ضدانعقادی را بالا ببرند.

منوگراف کامل دارو برای دســتورالعمل‌ها برای استفاده آلته پلاز برای ایسکمی حاد استروک طی درمان با داروهــای ضدانعقادی خوراکی را ببینید. درمان را ارزیابی کنید.

Tibolone: ممکن است اثر ضدانعقادی داروها را بالا ببرد. درمان را ارزیابی کنید.

Tipranavir: ممکن است اثر ضدانعقادی داروها را بالا ببرد. درمان را ارزیابی کنید.

Tocilizumab: ممکن اســت غلظت ســرمی سوبســترای CYP3A4 را کاهــش دهد. درمان را ارزیابی کنید.

Tositumomab و Iodine I 131 Tositu-momab: داروهای ضدانعقادی ممکن اســت اثر نامطلوب/ســمی Tositumomab و Iodine I 131 Tositumomab را افزایش دهند. به‌خصوص خطر خونریزی ـ مربوط به عارضه جانبی ممکن اســت افزایش یابد. درمان را ارزیابی کنید.

Urokinase: ممکن است اثر ضدانعقادی داروها را بالا ببرد. درمان را ارزیابی کنید.

ویتامین E (سیســتمیک): ممکن اســت اثر ضدانعقادی داروها را بــالا ببرد. درمان را ارزیابی کنید.

آنتاگونیست‌های ویتامین K (از قبیل، وارفارین): داروهای ضدانعقادی ممکن است اثر ضدانعقادی آنتاگونیست‌های ویتامین K را بالا ببرند. درمان را ارزیابی کنید.

Vorapaxar: ممکن اســت اثر نامطلوب/سمی داروهای ضدانعقادی را افزایش دهد. به‌طور خاص، انتظار می‌رود این ترکیب خطر خونریزی را افزایش دهد. اجتناب از ترکیب لازم است.

■ تداخل‌ها با آزمایش

زمان ترومبوپلاســتین فعال نســبی (aPTT)، آزمــون Hep و زمــان Russell viper venom را طولانی می‌کند.

□ عوارض جانبی

سیســتم عصبی مرکزی: خستگی (۱ درصد)، سنکوب (۱ درصد)

پوست: ترشح زخم (۳ درصد)، خارش (۲ درصد)، تاول پوست (۱ درصد).

گوارش: تهوع (۱ درصد تا ۳ درصد)، درد شکم (۲ درصد)، ســوء هاضمه (۱ درصــد)، دندان درد (۱درصد)

ادراری تناسلی: عفونت مجاری ادرار (۱ درصد)

هماتولوژی و انکولوژی: هموراژی [پروفیلاکسی DVT: ۵ درصــد تا ۶ درصد (مــاژور: <۱ درصد). درمان DVT/PE: ۲۸ درصد (ماژور: ≥۱ درصد)]، خونریزی ریه (با یا بدون برونشکتازی)

کبدی: افزایش ترانس آمینازهای ســرم (x 3> ULN: ۲ درصد)

عصبی ـ عضلانی و اســکلتی: پشت درد (۴ درصد)، درد اندام (۲ درصد)، استئوآرتریت (۲ درصد)،

اسپاسم عضله (۱ درصد)

تنفسی: درد اوروفارنکس (۱ درصد)، سینوزیت (۱ درصد)

کمتر از ۱ درصد (محدود تا مهم یا تهدیدکننده ـ حیات): آگرانولوسیتوز، کلستازیس، کاهش هموگلوبین (≥2 g/Dl)، سوزش ادرار، اکیموز، هماتوم اپیدورال، هموراژی معدی روده‌ای، همی‌پارزی، hemophthalmo، هپاتیت، آسیب کبدی، هیپرمنوره، افزایش حساسیت، هیپوتانسیون، افزایش آمیلاز، افزایش نیتروژن اوره خون، افزایش لاکتات دهیدروژناز، افزایش آلکالین فسفاتاز، افزایش کزاتینین سرم، افزایش لیپاز سرم، هموراژی داخل جمجمه، زردی، هموراژی retroperitoneal، سندروم استیونس ـ جانسون، هماتوم subdural، تاکیکاردی، ترومبوسیتوپنی (پایه 50> or 100,000/mm3> درصد)

■ هشدار: جعبه اخطار U.S.

□ قطع پیش از موعد خطر وقایع ترومبوتیک را می‌افزاید

قطع پیش از موعد هر نوع داروی ضدانعقادی خوراکی، شامل ریواروکسابان، خطر وقایع ترومبوتیک را می‌افزاید. اگر ضدانعقاد با ریواروکسابان به دلیلی به جز خونریزی پاتولوژیک یا تکمیل دوره درمان قطع شود، پوشش با داروی ضدانعقاد دیگر را در نظر بگیرید.

□ هماتوم ستون فقرات/اپیدورال

هماتوم ستون فقرات/اپیدورال در بیماران درمان شده با ریواروکسابان که بیهوشی عصبی (neur-axial) می‌گیرند یا تحت پونکسیون ستون فقرات بودند، اتفاق افتاده است. این هماتوم‌ها ممکن است منجر به فلج طولانی یا موقتی شود. این خطرات را زمانی که بیماران برنامه پروسه ستون فقرات را دارند، در نظر بگیرید. عواملی که می‌توانند خطر پیشرفت هماتوم ستون فقرات/اپیدورال را در این بیماران زیاد کنند شامل، قرار دادن کاتترهای اپیدورال، استفاده هم‌زمان داروهایی که بر هموستاز اثر می‌گذارند از قبیل، داروهای ضدالتهاب غیراستروییدی (NSAIDS)، مهارکننده‌های پلاکت، یا سایر داروهای ضدانعقادی. سابقه تروماتیک یا پونکسیون‌های تکراری ستون فقرات/اپیدورال. یا سابقه دفرمه شدن ستون فقرات یا جراحی ستون فقرات. زمان‌بندی مطلوب بین مصرف ریواروکسابان و پروسه‌های عصبی (neuraxial) مشخص نیست.

بیماران را برای علایم و نشانه‌های آسیب عصبی به دفعات ارزیابی کنید. اگر چالش عصبی مشاهده شود، درمان اورژانس لازم است.

منافع و خطرات را قبل از مداخله عصبی در بیمارانی که داروی ضدانعقادی گرفته‌اند یا برای ترومبوپروفیلاکسی از آن استفاده می‌کنند، در نظر بگیرید.

■ هشدارها/ احتیاط‌ها

□ نگرانی‌های مربوط به عوارض جانبی

خونریزی: شایع‌ترین مشکل خونریزی است. هموراژی‌های عمده (از قبیل، خونریزی‌های داخل جمجمه ، گوارش، شبکیه چشم، هماتوم اپی‌دورال، آدرنال) گزارش شده است. بیماران خاص در خطر بیشتر خونریزی هستند: عوامل

خطر شـــامل اندوکاردیت باکتریایی، اختلال‌های خونریزی مادرزادی یا اکتسابی، رتینوپاتی عروقی، ترومبوســـیتوپنی، پونکسیون اخیر عروق بزرگ یا بیوپســـی عضو، اســـتروک، جراحی داخل مغز، یا سایر فرآیندهای عصبی، هیپرتانسیون شدید کنترل نشده، آسیب کلیوی، جراحی بزرگ اخیر، خونریزی عمده اخیر (داخل جمجمه، گوارش، داخل چشم، یا ریه)، مصرف همزمان داروهای مؤثر بر هموستاز و سن بالا. برای علایم و نشانه‌های خونریزی (ضعف، ســـرگیجه، ادم مبهم) ارزیابی کنید. ارزیابی بالینی فوری با هرگونه کاهـــش مبهم در هموگلوبین یا فشارخون ضروری است.

توجه: هیچ آنتی‌دوت اختصاصی برای برگشت ریواروکســـابان وجود ندارد. به‌علت پیوند پروتئینی بالای پلاسمایی دیالیز نمی‌شود. پروتامین سولفات و ویتامین K انتظار نمی‌رود بر فعالیت ضدانعقادی ریواروکسابان اثر بگذارد. مصرف کنسانتره کمپلکس پروترومبین فعال (aPCC) یا فاکتور نو ترکیب VII a ارزیابی نشده است. مصرف چهار ـ فاکتور PCC (Cofact، در آمریکا موجود نیســـت) در افراد سالم نشان داده شده اثر ضدانعقادی را بر می‌گرداند (از قبیل، طبیعی کردن زمان پروترومبین).

□ نگرانی مربوط به بیماری

آسیب کبدی: اجتناب از مصرف در بیماران مبتلا به آســـیب کبدی متوسط تا شدید (کلاس B و C Child-Pugh) یا در بیماران مبتلا به بیماری کبدی با کوآگولوپاتی.

آسیب کلیوی: در بیماران مبتلا به آسیب متوسط کلیـــوی (CrCl ۵۰–۳۰ میلی‌لیتر/دقیقه) زمانی که برای ترومبوپروفیلاکسی بعد از عمل به‌کار می‌رود با احتیاط استفاده کنید، شامل بیماران دریافت‌کننده همزمان دارو درمانی که ممکن اســـت در معرض بودن سیســـتمیک ریواروکسابان را افزایش دهد و آن‌هایی که عمل کلیه را خراب می‌کنند. هر علامت یا نشانه از دســـت دادن خون را ارزیابی کنید. در بیمارانی که نارسایی حاد کلیوی را توسعه می‌دهند مصرف را قطع کنید. استفاده از آن در بیماران مبتلا به ESRD نیاز به دیالیز توصیه نمی‌شود. از استفاده در بیمـــاران با CrCl کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر/دقیقه در DVT/PE و ترومبوپروفیلاکســـی بعد از عمل (در معرض بودن ریواروکسابان انتظار می‌رود افزایش یابد) اجتناب کنید. بر اســـاس AHA/ACC/HRS، ممکن اســـت کاهش مقدار مصـــرف در بیماران مبتلا به AF غیردریچه‌ای و بیماری مزمن متوسط تا شـــدید کلیه (CKD) در نظر گرفته شود، اگرچه ایمنی و اثر بخشـــی این روش ثابت نشـــده است. ریواروکســـابان برای بیماران مبتلا به AF و مرحله آخر CKD یا روی دیالیز توصیه نمی‌شود.

بیماری دریچه‌ای: ایمنی و اثربخشی در بیماران با دریچـــه مصنوعی قلب یا بیماری روماتیســـم قلبی قابـــل توجه (از قبیل، تنگـــی میترال) ثابت نشـــده، توصیه نمی‌شـــود. فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای به‌عنوان فیبریلاسیون دهلیزی است که در غیاب بیماری روماتیســـمی دریچه میترال، اصلاح دریچه میترال، یا دریچه مصنوعی قلب رخ می‌دهد تعریف می‌شود.

□ مسایل دارو درمانی همزمان

تداخل‌های دارو–دارو: تداخل‌های بالقوه معنی‌دار ممکن است ایجاد شـــود، به تنظیم مقدار مصرف یـــا فرکانس، ارزیابی اضافی و یـــا انتخاب درمان

جایگزین نیاز است. برای اطلاعات بیشتر به پایگاه اطلاعاتی تداخل‌های دارو رجوع کنید.

□ جمعیت‌های خاص

سالمندان: در افراد مسن با احتیاط استفاده کنید. بیماران مسن غلظت‌های بیشتر ریواروکسابان را در مقایسه با بیماران جوان‌تر عمدتاً به‌علت کاهش کلیرانس نشان می‌دهند. به‌طور کلی، اثربخشی ریواروکسابان در افراد مسن (مساوی یا بزرگ‌تر از ۶۵ سال) شبیه بیماران کوچک‌تر از ۶۵ سال است. وقایع ترومبوتیک و خونریزی در افراد مسن بیشتر است. با این وجود، پروفایل خطر به منفعت در بین همه گروه‌های سنی مطلوب بود.

□ مسایل اشکال دارویی خاص

عدم تحمل لاکتوز: ممکن است حاوی لاکتوز باشد. در بیماران مبتلا به عدم تحمل لاکتوز یا گلوکز توصیه نمی‌شود [از قبیل، نقصان لاکتاز لایلاندی (Lapp)]، سوء جذب گلوکز ـ گالاکتوز.

□ سایر هشدارها / احتیاط‌ها

آمبولی حاد ریوی: ریواروکسابان به‌عنوان یک آلترناتیو هپارین غیرفراکشنه در درمان آمبولی حاد ریوی در بیماران ناپایدار همودینامیک یا بیماران نیازمند ترومبولیز یا آمبلکتومی ریوی توصیه نمی‌گردد.

قطع درمان: {باکس اخطار .U.S}: مشابه با هر داروی ضدانعقادی خوراکی در غیاب ضدانعقاد آلترناتیو کافی، یک افزایش خطر وقایع ترومبوتیک (از قبیل، استروک) با قطع پیش از موعد ریواروکسابان ممکن است اتفاق بیافتد. درمان با داروی ضدانعقادی جایگزین اضافه را در زمان قطع ریواروکسابان برای دلایلی به غیر از خونریزی پاتولوژیک یا تکمیل دوره درمان در نظر بگیرید. یک افزایش میزان استروک هنگام تبدیل از ریواروکسابان به وارفارین در کارآزمایی‌های بالینی در بیماران فیبریلاسیون دهلیزی مشاهده شده است. در آنالیز ـ بعدی از کارآزمایی AF (ROCKET)، بیمارانی که موقتاً (کمتر از ۳ روز) یا به‌طور دایم ضدانعقاد را قطع کردند، خطر استروک یا آمبولی غیر CNS با ریواروکسان در مقایسه با وارفارین مشابه بود.

هماتوم ستون فقرات یا اپیدورال: {باکس اخطار .U.S}: هماتوم ستون فقرات یا اپیدورال ممکن است با بیهوشی عصبی (بیهوشی اپی‌دورال یا نخاعی) یا پونکسیون ستون فقرات در بیمارانی که داروی ضدانعقادی می‌گیرند، اتفاق بیافتد و ممکن است منجر به فلج طولانی مدت یا دایمی شود. خطر هماتوم ستون فقرات یا اپیدورال با استفاده از کاتتر اپی‌دورال ساکن، استفاده هم‌زمان سایر داروهایی که برهموستاز اثر می‌گذارند (از قبیل، NSAIDS، مهارکننده‌های پلاکت، سایر داروهای ضدانعقادی)، در بیماران با سابقه تروماتیک یا پونکسیون مکرر اپی‌دورال یا ستون فقرات، یا سابقه دفرمه یا جراحی ستون فقرات افزایش می‌یابد. ارزیابی برای علایم آسیب عصبی (از قبیل، درد وسط کمر، بی‌حسی و ضعف پاها، اختلال روده/مثانه). تشخیص سریع و درمان ضروری است. در بیمارانی که ضدانعقاد می‌گیرند یا ترومبو پروفیلاکسی دارویی پیش‌بینی می‌شود، ارزیابی خطرات در مقابل مناقع مقدم بر مداخله‌های عصبی است. زمان‌بندی مطلوب بین استفاده از ریواروکسابان و فرآیندهای عصبی مشخص نیست. گذاشتن و یا برداشتن یک

کاتتـــر اپیدورال یا پونکســـیون کمر بهتر اســـت زمانی اجرا شـــود که اثر ریواروکسابان پایین باشد. دســـتورالعمل‌های اروپایی حداقل ۲۶-۲۲ ساعت انتظار به‌دنبال آخرین مقدار مصرف ریواروکسابان وقتی مقدار مصرف پروفیلاکسی (مثلاً، ۱۰mg یک بار در روز) به‌کار مـــی‌رود قبل از قرار دادن کاتتر یا پونکسیون کمر را توصیه می‌کنند. وقتی مقادیر مصرف بیشتر به‌کار می‌رود (مثلاً، ۲۰mg یک بار در روز)، بعضی توصیه به اجتناب از فرآیندهای عصبی حداقل برای ۴۸ ســـاعت می‌کنند. در بیمارانی که هم‌زمان با ریواروکسابان بیهوشی عصبی دریافت می‌کننـــد (معمـــولاً بیمارانی که تحـــت جراحی جایگزینی زانو یا هیپ قرار می‌گیرند)، از برداشتن کاتتـــر اپیدورال حداقل برای ۱۸ ســـاعت به‌دنبال آخرین مقدار مصرف ریواروکســـابان اجتناب کنید. از مصرف ریواروکســـابان حداقل برای ۶ ســـاعت به‌دنبال برداشـــتن کاتتر اپیـــدورال اجتناب کنید. اگر پونکســـیون تروماتیک اتفـــاق افتاد، از کاربرد ریواروکسابان حداقل برای ۲۴ ساعت اجتناب شود. عـــلاوه بر این‌ها و دیگر متغیرهای بالینی، عمکرد کلیه و ســـن بیمار را در نظر بگیرید [بیماران مسن نیمه عمر طولانی ریواروکسابان (۱۳-۱۱ ساعت) را نشان می‌دهند]. برچســـب کانادایی توصیه به اجتناب مقادیر مصرف بیش از ۱۰ میلی‌گرم را در بیماران با کاتتر اپیدورال ساکن بعد از عمل دارد.

جراحی و فرآیندهای تهاجمی: ریواروکسابان را حداقل ۲۴ ساعت قبل از فرآیند قطع کنید. بعضی قطع ریواروکسابان را ۳ روز قبل از یک فرآیند در بیماران با CrCl ≥50 mL/minute یا ۵ روز قبل از یک فرآینـــد در بیماران با CrCl <50 mL/minute توصیـــه کرده‌اند. خطر خونریـــزی باید در مقابل ضرورت فرآیند سنجیده شود. دوباره ریواروکسابان را وقتی شروع کنید که هموستاز کافی به‌دست آمده باشد در صورتی که درمان خوراکی نتواند به‌کار رود، به‌کارگیری یک داروی ضدانعقادی تزریقی را سپس در نظر بگیرید.

■ ارزیابی پارامترها

ارزیابـــی معمول از آزمون‌هـــای انعقاد ضروری نیســـت. در کارآزمایی‌های بالینی مهم، ارزیابی از آزمون‌های انعقاد (مثل، aPTT، PT/INR، یا فعالیت آنتی‌فاکتور Xa) رخ نمی‌دهد. پروترومبین تایم (PT) یا فعالیت آنتی‌فاکتور Xa ممکن است برای شناسایی حضور ریواروکســـابان به‌کار روند (هیچ کدام قرار نیست برای تنظیم مقدار مصرف استفاده شود). در هر صورت، تغییرات در بین سنجش‌های PT وجود دارد و حتی بیشتر، وقتی به INR تبدیل شده است. بنابراین، اندازه‌گیری فعالیت آنتی‌فاکتور Xa آزمون ترجیحی است. یک محدوده درمانی تعریف نشده است، تنظیم دوزاژ بر اساس نتایج تثبیت نشده است.

CBC با دیفرانشیل، عملکرد کلیه قبل از شروع، وقتی از نظر بالینی نشـــان دهد، و حداقل سالانه، عمکرد کبد

■ گروه بارداری

C

□ ملاحظات بارداری

در برچســـب کانادایـــی طـــی دوره حاملگـــی کنتراندیکه است.

عوارض جانبی در مطالعه‌های تولید مثل حیوانی

مشـــاهده شده است. بر اساس اطلاعات ex-vivo، ریواروکســـابان از جفت عبـــور می‌کند. اطلاعات مربوط به اســـتفاده ریواروکســـابان طی حاملگی و بعـــد از حاملگی محدود اســـت. اطلاعات برای ارزیابی ایمنی مهارکننده‌های فاکتور Xa خوراکی طی حاملگی ناکافی هســـتند. طی دوره حاملگی از مصرف باید اجتناب شـــود. مصرف ممکن است خطر خونریزی مربوط به حاملگی را افزایش دهد. پزشکان باید توجه کنند که اثر ضدانعقاد به آسانی ارزیابی نمی‌شـــود و به‌راحتی قابل برگشت نیست. ارزیابی بالینی فوری با هرگونه کاهش غیرمنتظره هموگلوبین، هماتوکریت، یا فشارخون، یا دیسترس جنین ضروری است. اگر استفاده در زنان با پتانسیل بارداری ضروری اســـت برنامه‌ریزی بارداری باید صورت پذیرد.

■ آموزش بیمار

✧ اســـتفاده خاص دارو و عوارض جانبی را با بیمار وقتی که به درمان مربوط می‌شود، بحث کنید.

HCAHPS: طی اقامت در بیمارستان، آیا دارویی دریافت کردیـــد که قبلاً نگرفتـــه بودید؟ قبل از دریافت هر داروی جدید، پرسنل بیمارستان، چطور به شـــما توصیح دادند چه دارویی برای چیســـت؟ پرســـنل بیمارستان چطور عوارض جانبی احتمالی دارو را به‌طوری که متوجه شوید توضیح دادند.

✧ آیا بیمار فوراً علایم خونریزی را به پزشـــک گزارش کرد (اســـتفراغ خون یا اســـتفراغی که به گرانول قهوه شبیه است، سرفه خونی، خون در ادرار، مدفوع مشکی، قرمز، یا مدفوع قیری، خونریزی از لثه، خونریزی غیرطبیعی واژن، کبودی بی‌دلیل یا بزرگ‌تر شـــدن، یا هر خونریزی که خیلی بد است یا شما نمی‌توانید آن را متوقف کنید)، گیجی شدید، سنکوپ، فلجی، از دســـت دادن توانایی و انرژی، افتادن و ضربه سر، تفکر غیرمنطقی، سردرد شدید، درد محل زخم، ادم، یا درناژ تازه.

✧ در بـــاره علایمی از یک واکنش معنی‌دار به بیمار آموزش دهید (مثل، خس‌خس، تنگی قفسه سینه، تب، خارش، سرفه بد، رنگ پوست آبی، تشنج یا ورم صورت، لب‌ها، زبان یا گلو).

توجه: این فهرســـت جامع تمام عوارض جانبی نیست. بیمار باید برای سؤال‌های اضافی با پزشک مشورت کند.

منابع

1. *Rivaroxaban (Professional Patient Advice) - Drugs.com*

2. *https://www.drugs.com › Professionals › Medfacts*