

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Farmakoloji və Farmakopeya Ekspert Şurasının sədri
E.M.Ağayev tərəfindən “26” dekabr 2022-ci ildə TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

RİVAROKSIYA örtüklü tabletlər
RIVAROXIA®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Rivaroxaban

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 örtüklü tabletin tərkibində 15 mq və ya 20 mq rivaroksaban vardır.

Rivaroksiya 15 mq

Köməkçi maddələr: mannitol, mikrokristallik selüloza, makroqol 8000, poloksamer 188, natrium laurilsulfat, natrium kroskarmelloza, susuz kolloidal silisium dioksid, natrium stearil fumarat.

Örtük: örtük əmələ gətirən qarışıq: hipromelloza-2910 15 cP, makroqol 4000, titan dioksid (E171), qırmızı dəmir oksidi (E172), sarı dəmir oksidi (E172).

Rivaroksiya 20 mq

Köməkçi maddələr: mannitol, mikrokristallik selüloza, makroqol 8000, poloksamer 188, natrium laurilsulfat, natrium kroskarmelloza, susuz kolloidal silisium dioksid, natrium stearil fumarat.

Örtük: örtük əmələ gətirən qarışıq: hipromelloza-2910 15 cP, makroqol 4000, titan dioksid (E171), qırmızı dəmir oksidi (E172).

Təsviri

15 mq: girdə, azacıq qabarıq, qırmızımtıl-narıncı rəngdən qəhvəyimtil-qırmızı rəngə qədər, bir tərəfində “15” döyməsi olan örtüklü tabletlərdir.

20 mq: girdə, azacıq qabarıq, çəhrayı rəngdən tünd-şəhrayı rəngə qədər, bir tərəfində “20” döyməsi olan örtüklü tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu: Xa faktorunun birbaşa inhibitorları

ATC kodu: B01AF01

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

İnsanlarda Xa faktoru aktivliyinin doza asılılıqlı inhibisiyası müşahidə edilir. Rivaroksabanın protrombin vaxtının dəyişməsinə doza asılılıqlı təsiri göstərir ki, bu da analiz üçün Neoplastin dəsti istifadə olunarsa, plazmadakı rivaroksabanın konsentrasiyası (korrelyasiya əmsalı 0,98) ilə sıx əlaqələndirilir. Digər reaktivlərin istifadəsi zamanı nəticələr fərqli olacaq. protrombin vaxtını saniyələrlə ölçülməlidir, belə ki, BNN yalnız kumarin törəmələri üçün təsdiqlənmiş və sertifikatlaşdırılmışdır və digər antikoagulyantlar üçün istifadə edilə bilməz.

Sağlam yetkin könüllülərdə (n = 22) rivaroksabanın farmakodinamikasındakı dəyişikliklərin klinik farmakoloji tədqiqatında iki müxtəlif tipli PDA, üç amilli PDA (II, IX və X amilləri) və 4 amilli PDA-nın (II, VII, IX və X amilləri) birdəfəlik dozalarının (50 IU/kq) təsiri aşkar edilmişdir. 3 amilli PDA Neoplastin reagenti ilə protrombin vaxtını 4 amilli PDA ilə \approx 3,5 s ilə müqayisədə 30 dəqiqə ərzində təxminən 1,0 s azaldıb. Əksinə, 3 amilli PDA, 4 amilli PDA ilə müqayisədə endogen trombinin formalaşmasında dəyişikliklərin neytrallaşdırılmasına daha aydın və daha sürətli ümumi təsir göstərmişdir.

Həmçinin, rivaroksaban dozadan asılı olaraq qismən aktivləşdirilmiş tromboplastin vaxtı (QATV) və HepTest nəticəsini artırır; lakin bu parametrlər rivaroksabanın farmakodinamik təsirlərini qiymətləndirmək üçün tövsiyə edilmir. Rivaroksiya ilə müalicə zamanı adətən qanın laxtalanma parametrlərinin monitorinqi tələb olunmur. Bununla belə, bunun üçün klinik əsaslandırma varsa, rivaroksabanın konsentrasiyası kalibrlənmiş kəmiyyət Xa anti-faktoru testindən istifadə etməklə müəyyən edilə bilər.

Klinik effektivlik və təhlükəsizlik

Bud-çanaq oynağı və ya diz oynağında planlaşdırılmış cərrahi protez əməliyyatı keçirən yetkin xəstələrdə VTE-nin profilaktikası.

Rivaroksabanın klinik sınaq proqramı aşağı ətraflarda böyük ortopedik əməliyyat keçirən xəstələrdə VTE-nin, yəni proksimal və distal DVT və AATE-nin qarşısının alınmasında rivaroksabanın effektivliyini təsdiq etmək məqsədilə hazırlanmışdır.

RECORD proqramı çərçivəsində III fazanın nəzarətli randomedilmiş ikiqat klinik sınaqlarda 9500 xəstə iştirak etmişdir (7050 – ümumi bud-çanaq oynağının endoprotetikası və 2531 – ümumi diz oynağının ekdoprotetikası).

Rivobaksanın əməliyyatdan sonra 6 saatdan tez olmayaraq 10 mq gündə bir dəfə istifadəsini, əməliyyatdan 12 saat əvvəl 40 mq gündə bir dəfə enoksaparin istifadəsi ilə müqayisə edilmişdir. III fazanın bütün 3 tədqiqatlarında rivaroksaban əvvəlcədən müəyyən edilmiş ilkin və əsas ikincili effektivliyin son nöqtələri olan ümumi VTE (venoqrafiya və ya simptomatik DVT ilə müəyyən edilən istənilən növ, ölümcül olmayan AATE və ölüm) və kütləvi VTE-nin (proksimal DVT, ölümcül olmayan AATE və VTE ilə əlaqəli ölüm) tezliyini əhəmiyyətli dərəcədə azaldıb. Bundan əlavə hər üç tədqiqatlarda klinik əhəmiyyətli VTE (klinik əhəmiyyətli DVT, ölümcül olmayan AATE, VTE ilə əlaqəli ölüm) tezliyinin inkişafı enoksaparin qəbul edən xəstələrlə müqayisədə aşağı idi.

Təhlükəsizliyin qiymətləndirilməsində əsas son nöqtə (böyük qanaxma) 10 mq rivaroksaban və 40 mq enoksaparin ilə müalicə olunan xəstələrdə müqayisə edilə bilən tezliklə xarakterizə olunur.

Cədvəl 1. III faza klinik sınaqlarda effektivlik və təhlükəsizliyin nəticələri

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Tədqiqatların populyasiyası	4541 xəstəyə ümumi bud-çanaq oynağının endoprotezləşdirilməsi üzrə əməliyyat keçirilib			2 509 xəstəyə ümumi bud-çanaq oynağının endoprotezləşdirilməsi üzrə əməliyyat keçirilib			2531 xəstəyə ümumi diz oynağının endoprotezləşdirilməsi üzrə əməliyyat keçirilib		
Dərmanın dozası və əməliyyatdan sonra istifadə müddəti	Riva-roksaban 10 mq gündə bir dəfə 35 ± 4 gün	Enok-saparin 40 mq gündə bir dəfə 35 ± 4 gün		Riva-roksaban 10 mq gündə bir dəfə 35 ± 4 gün	Enok-saparin 40 mq gündə bir dəfə 12 ± 2 gün		Riva-roksaban 10 mq gündə bir dəfə 12 ± 2 gün	Enok-saparin 40 mq gündə bir dəfə 12 ± 2 gün	
VTE, cəmi	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
Kütləvi VTE	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Klinik əhəmiyyətli VTE	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Geniş qanaxma	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

III faza tədqiqatlarının birləşdirilmiş nəticələrinin təhlili gündə bir dəfə 40 mq enoksaparin ilə müqayisədə gündə bir dəfə 10 mq rivaroksaban ilə ümumi VTE, kütləvi VTE və simptomatik TVE-də azalmalara dair fərdi tədqiqatlardan əldə edilən məlumatları təsdiqlədi.

III faza RECORD sınaq proqramına əlavə olaraq, real klinik təcrübədə rivaroksabanı digər farmakoloji tromboprofilaktika (standart terapiya) növləri ilə müqayisə etmək üçün bud-çanaq və ya diz oynağında böyük ortopedik cərrahiyyə əməliyyatı keçirmiş 17,413 xəstə ilə marketinqsonrası,

qeyri-müdaxilə, açıq etiketli kohort tədqiqatı (XAMOS) aparılmışdır. Klinik əhəmiyyətli VTE 57 (0,6 %) xəstədə rivaroksaban qrupunda (n = 8778) və 88 (1,0%) xəstədə standart terapiya qrupunda (n = 8635; risk nisbəti (RN) = 0,63; 95% Eİ: 0,43-0,91) baş verdi; təhlükəsizliyin qiymətləndirilməsi populyasiyası. Rivaroksaban və standart terapiya qruplarında (RN = 1,10; 95% Eİ: 0,67-1,80) müvafiq olaraq 35 (0,4%) və 29 (0,3%) xəstədə böyük qanaxma qeydə alınmışdır. Beləliklə də, nəticələr əsas randomizə edilmiş sınaqların nəticələri ilə uyğun idi.

DVT, AAET-nin müalicəsi və residivləşən DVT və AATE-nin profilaktikası

Rivaroksabanın klinik sınaq proqramı kəskin DVT və AATE-nin ilkin və sonrakı müalicəsində və residivləşən DVT və AATE-nin qarşısının alınmasında rivaroksabanın effektivliyini nümayiş etdirmək üçün nəzərdə tutulmuşdur.

12,800-dən çox xəstə III fazanın 4 randomizə edilmiş, nəzarət edilən klinik sınaqlarda (Einstein DVT, Einstein AATE, Einstein Extension və Einstein Choice) və əlavə olaraq, Eynşteyn DVT və Eynşteyn AATE sınaqlarının nəticələrinin əvvəlcədən planlaşdırılmış birləşdirilmiş təhlili aparılmışdır. Bütün tədqiqatlarda ümumi müalicə müddəti 21 aya qədər olmuşdur.

Eynşteyn DVT tədqiqatında kəskin DVT olan 3449 xəstə DVT və residivləşən DVT və AATE-nin profilaktikası üçün müalicə almışdır (simptomatik AATE ilə müraciət edən xəstələr bu tədqiqata daxil edilməmişdir). Müalicə müddəti tədqiqatçının klinik qiymətləndirməsindən asılı olaraq 3, 6 və ya 12 ay təşkil edirdi.

Kəskin DVT müalicəsinin ilk 3 həftəsində 15 mq gündə iki dəfə rivaroksaban, sonra 20 mq gündə bir dəfə rivaroksaban istifadə edilmişdir.

Eynşteyn AATE tədqiqatında kəskin AATE olan 4832 xəstə AATE və residivləşən DVT və AATE-nin profilaktikası üçün müalicə aldırdı. Müalicə müddəti tədqiqatçının klinik qiymətləndirməsindən asılı olaraq 3, 6 və ya 12 ay təşkil edirdi.

Kəskin AATE-nin ilkin müalicəsi üçün 3 həftə ərzində 15 mq gündə iki dəfə rivaroksaban, sonra 20 mq gündə bir dəfə rivaroksaban istifadə edilmişdir.

Eynşteyn DVT tədqiqatında olduğu kimi, Einstein AATE tədqiqatında da istinad dərmanı protrombin vaxtı/BNM terapevtik diapazonu ($\geq 2,0$) çatana qədər K vitamin antaqonisti ilə birlikdə ən azı 5 gün istifadə edilmiş enoksaparin olmuşdur. Müalicə protrombin vaxtını/BNM-ni 2,0-3,0 terapevtik diapazonda saxlamaq üçün düzəliş edilmiş dozada KVA ilə davam etdirildi.

Einstein Extension tədqiqatında DVT və ya AATE olan 1197 xəstə residivləşən DVT və AATE-nin profilaktikasında tədqiq edilmişdir. 6 və ya 12 aylıq VTE müalicəsini tamamlayan xəstələrdə müalicə müddəti əlavə 6 və ya 12 ay (tədqiqatçı tərəfindən klinik olaraq qiymətləndirildiyi kimi) olmuşdur. Rivaroksabanın tətbiqi 20 mq gündə bir dəfə plasebo ilə müqayisə edilmişdir.

Einstein DVT, AATE və Extension tədqiqatlarında eyni əvvəlcədən təyin edilmiş ilkin və ikincili effektivlik ölçülərindən istifadə edilmişdir. Effektivliyin əsas son nöqtəsi ölümcül nəticə ilə və ya ölümcül nəticə ilə residivləşən DVT və ya AATE-nin kombinasiyası kimi müəyyən edilən klinik əhəmiyyətli residivləşən VTE idi. Effektivliyin ikincili son nöqtəsi residivləşən DVT, ölümcül olmayan AATE və bütün səbəblərdən ölüm hallarının birləşməsi kimi müəyyən edilmişdir.

Einstein Choice tədqiqatında, 6-12 aylıq antikoagulyant müalicəsini tamamlayan təsdiqlənmiş klinik əhəmiyyətli DVT və/və ya AATE olan 3396 xəstə ölümcül AATE-nin və ya ölüm olmadan klinik əhəmiyyətli DVT və ya AATE-nin residivləşməsinin qarşısının alınması üçün tədqiq edilmişdir. Terapevtik dozada antikoagulyant müalicəni davam etdirmək göstərişi olan xəstələr tədqiqata daxil edilməyib. Müalicə müddəti təsadüfi seçimin fərdi tarixindən asılı olaraq 12 aya qədər idi (median: 351 gün). Rivaroksaban 20 mq gündə bir dəfə və 10 mq gündə bir dəfə rivaroksaban tətbiqi 100 mq AST gündə bir dəfə ilə müqayisə edilmişdir.

Effektivliyin əsas son nöqtəsi ölümcül nəticəsi olan və ya olmayan təkrarlayan DVT, AATE-nin kombinasiyası kimi müəyyən edilən klinik əhəmiyyətli residivləşən VTE idi.

Eynşteyn DVT tədqiqatında (Cədvəl 2-ə bax) rivaroksaban əsas effektivliyin son nöqtəsində ($p < 0,0001$ (aşağı meyarı); NR = 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,001$ (daha da aşağı olmayan effektivlik meyarı)) enoksaparin/AVK-dan heç də az təsirli olmamışdır.

Əvvəlcədən təyin edilmiş xalis klinik fayda (daha da aşağı olmayan effektivlik meyarı və geniş qanaxma) rivaroksabanın xeyrinə 0,67 ((95% Eİ: 0,47-0,95), nominal $p = 0,027$) NR ilə müəyyən

edilmişdir. BNM dəyərləri müalicənin orta müddəti qruplarda planlaşdırılmış 189 gün və 3, 6 və 12 ayları müvafiq olaraq 55,4%, 60,1% və 62,8% olmaqla vaxtın orta hesabla 60,3%-i üçün terapevtik diapazonda olmuşdur.

Enoksaparin/AVK qrupunda bərabər tertillərdə orta mərkəzi TTR (hədəf BNM intervalında vaxt 2,0-3,0) və residivləşən VTE tezliyi (qarşılıqlı təsir üçün $p = 0,932$) arasında aydın əlaqə yox idi. Ən yüksək mərkəzi tertildə rivaroksaban və varfarinə qarşı NR 0,69 (95% Eİ: 0,35-1,35) olmuşdur.

Birincili (böyük və ya klinik əhəmiyyətli geniş yayılmamış qanaxma), eləcə də ikincili təhlükəsizlik meyarının (geniş qanaxma) tezliyi hər iki müalicə qrupunda oxşar olmuşdur.

Cədvəl 2. III faza Eynşteyn DVT Tədqiqatının Effektivlik və Təhlükəsizlik Nəticələri

Tədqiqatların populyasiyası	Klinik əhəmiyyətli kəskin DVT olan 3449 xəstə	
	Rivaroksaban ^{a)} 6 və ya 12 ay N = 1 731	Enoksaparin/AVK ^{b)} 6 və ya 12 ay N = 1 718
Klinik əhəmiyyətli təkrarlanan VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Klinik əhəmiyyətli təkrarlanan AATE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Klinik əhəmiyyətli təkrarlanan DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Klinik əhəmiyyətli AATE və DVT	1 (0,1%)	0
AATE-nin istisna oluna bilməyəcəyi ölümcül nəticəsi/ölümü olan AATE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Geniş və ya klinik əhəmiyyətli geniş yayılmamış qanaxma	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Geniş qanaxma	14 (0,8%)	20 (1,2%)

^{a)} Rivaroksaban 15 mq gündə iki dəfə 3 həftə ərzində, sonra 20 mq gündə bir dəfə

^{b)} AVK-nın eyni vaxtda və sonrakı istifadəsi ilə enoksaparin ən azı 5 gün

* $p < 0,0001$ (əvvəlcədən təyin edilmiş NR = 2,0 ilə daha da aşağı olmayan effektivlik meyarı); NR = 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (daha yüksək effektivlik)

Eynşteyn AATE tədqiqatında (Cədvəl 3-ə bax) rivaroksaban ilkin effektivliyin son nöqtəsi baxımından enoksaparin/AVK-dan heç də az effektiv olmamışdır ($p = 0,0026$ (aşağılıq meyarı); NR = 1,123 (0,749-1,684)). Əvvəlcədən təyin edilmiş tam klinik fayda (ilkin son nöqtə və geniş qanaxma) NR=0,849 (95% Eİ: 0,633-1,139), nominal $p=0,275$) ilə bildirilmişdir. BNM dəyərləri müalicənin orta müddəti qruplarda planlaşdırılmış 215 gün və 3, 6 və 12 ayları müvafiq olaraq 57%, 62% və 65% olmaqla vaxtın orta hesabla 60,3%-i üçün terapevtik diapazonda olmuşdur. Enoksaparin/AVK qrupunda bərabər tertillərdə orta mərkəzi TTR (Time in Target INR Range 2,0-3,0) ilə residivləşən VTE tezliyi (qarşılıqlı təsir üçün $p = 0,082$) arasında aydın əlaqə yox idi. Ən yüksək mərkəzi tertildə rivaroksaban və varfarinə qarşı NR=0,642 (95% Eİ: 0,277-1,484) olmuşdur. Rivaroksaban qrupunda (10,3% (249/2412)) əsas təhlükəsizlik son nöqtəsi üçün tezlik dərəcələri (böyük və ya klinik əhəmiyyətli geniş yayılmamış qanaxma) enoksaparin/AVK (11,4% (274/2405)) qrupu ilə müqayisədə bir qədər aşağı olmuşdur. İkinci dərəcəli təhlükəsizliyin son nöqtəsi (geniş qanaxma) üçün tezlik dərəcələri NR = 0,493 (95% Eİ: 0,308-0,789) olan enoksaparin/AVK (2,2% (52/2405)) qrupu ilə müqayisədə rivaroksaban (1,1% (26/2412)) qrupunda daha aşağı olmuşdur.

Cədvəl 3. Eynşteyn AATE III Faza Tədqiqatının Effektivlik və Təhlükəsizlik Nəticələri

Tədqiqatların populyasiyası	Klinik əhəmiyyətli kəskin AAET olan 4832 xəstə	
	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 və ya 12 ay N = 2 419	Enoksaparin/AVK ^{b)} 3, 6 və ya 12 ay N = 2 413
Klinik əhəmiyyətli residivləşən VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)

Klinik əhəmiyyətli residivləşən AATE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Klinik əhəmiyyətli residivləşən DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Klinik əhəmiyyətli AATE və DVT	0	2 (<0,1%)
Ölümlə nəticələnən AATE/AATE-nin istisna oluna bilməyəcəyi ölümcül nəticələnmə	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Geniş və ya klinik əhəmiyyətli geniş yayılmamış qanaxma	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Geniş qanaxma	26 (1,1%)	52 (2,2%)

^{a)} Rivaroksaban 15 mq gündə 2 dəfə 3 həftə ərzində, sonra 20 mq gündə bir dəfə

^{b)} AVK-nın eyni vaxtda və sonrakı istifadəsi ilə ən azı 5 gün enoksaparin

* $p < 0,0026$ (əvvəlcədən təyin edilmiş NR = 2,0 ilə daha aşağı olmayan səmərəlilik); NR = 1,123 (0,749-1,684)

Einstein DVT və AATE tədqiqatlarında nəticələrin əvvəlcədən planlaşdırılmış birləşdirilmiş təhlili aparılmışdır (Cədvəl 4-ə bax).

Cədvəl 4. III Faza Eynşteyn DVT və Eynşteyn AATE sınaqlarının birləşdirilmiş təhlilinin effektivliyi və təhlükəsizliyi nəticələri

Tədqiqatların populyasiyası	Klinik əhəmiyyətli kəskin DVT və AATE olan 8 281 xəstə	
Dərmanın dozası və istifadə müddəti	Rivaroksaban^{a)} 3, 6 və ya 12 ay N = 4 150	Enoksaparin/AVK^{b)} 3, 6 və ya 12 ay N = 4 131
Klinik əhəmiyyətli residivləşən VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Klinik əhəmiyyətli residivləşən AATE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Klinik əhəmiyyətli residivləşən DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Klinik əhəmiyyətli AATE və DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Ölümlə nəticələnən AATE/AATE-nin istisna oluna bilməyəcəyi ölümcül nəticələnmə	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Geniş və ya klinik əhəmiyyətli geniş yayılmamış qanaxma	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Geniş qanaxma	40 (1,0%)	72 (1,7%)

^{a)} Rivaroksaban 15 mq gündə iki dəfə 3 həftə ərzində, sonra 20 mq gündə bir dəfə

^{b)} AVK-nın eyni vaxtda və sonrakı istifadəsi ilə ən azı 5 gün enoksaparin

* $p < 0,0001$ (əvvəlcədən təyin edilmiş NR = 1,75 daha da aşağı olmayan effektivlik meyarı); NR = 0,886 (0,661-1,186)

Əvvəlcədən müəyyən edilmiş tam klinik fayda, birləşdirilmiş təhlildə onun effektivliyini və təhlükəsizliyini (effektivliyin ilk kriteriyası və geniş qanaxma) tarazlaşdıran dərmanın təyin edilməsinin məqsədəuyğunluğunun ölçüsü NR= 0,771 ((95% EI: 0,614-0,967), $p = 0,0244$) ilə bildirilmişdir.

Einstein Extension tədqiqatında (Cədvəl 5-ə bax) rivaroksaban ilkin və ikincili effektivlik ölçüləri baxımından plaseboda üstün olmuşdur. Təhlükəsizliyin əsas son nöqtəsi (geniş qanaxma) üçün plasebo ilə müqayisədə 20 mq gündə bir dəfə rivaroksaban ilə müalicə olunan xəstələrdə bu kriteriyanın qeyri-əhəmiyyətli, rəqəmsal olaraq daha yüksək tezliyi olmuşdur. İkinci dərəcəli təhlükəsizlik meyarları (geniş və ya klinik əhəmiyyətli geniş olmayan qanaxma) plasebo ilə

müqayisədə 20 mq gündə bir dəfə rivaroksaban ilə müalicə olunan xəstələrdə daha yüksək tezlik göstərmişdir.

Cədvəl 5. Eynşteyn Extension Faza III tədqiqatının effektivliyinin və təhlükəsizliyinin qiymətləndirilməsinin nəticələri

Tədqiqatın populyasiyası	1 197 xəstəyə residivləşən VTE-nin müalicəsi və profilaktikası təklif olunub	
Dərmanın dozası və istifadə müddəti	Rivaroksaban^{a)} 6 və ya 12 ay N = 602	Plasebo 6 və ya 12 ay N = 594
Klinik əhəmiyyətli residivləşən VTE *	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Klinik əhəmiyyətli residivləşən AATE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Klinik əhəmiyyətli residivləşən DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
AATE-nin istisna oluna bilməyəcəyi ölümlə nəticələnmə/ölüm	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Geniş qanaxma	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinik əhəmiyyətli geniş qanaxma	32 (5,4%)	7 (1,2%)

^{a)} Rivaroksaban 20 mq gündə bir dəfə

*p < 0,0001 (daha yüksək effektivlik), RN = 0,185 (0,087-0,393)

Einstein Choice tədqiqatında (Cədvəl 6-ya bax) rivaroksaban 20 mq və 10 mq əsas effektivliyin ilkin qiymətləndirilməsində 100 mq asetilsalisil turşusundan üstün olmuşdur. Əsas təhlükəsizlik meyarı (böyük qanaxma) gündə bir dəfə 20 mq və 10 mq rivaroksaban qəbul edən xəstələrdə AST 100 mq ilə müqayisədə oxşar idi.

Cədvəl 6. Einstein Choice Faza III tədqiqatının effektivliyinin və təhlükəsizliyinin qiymətləndirilməsinin nəticələri

Tədqiqatın populyasiyası	3396 xəstəyə residivləşən VTE-nin profilaktikası təklif olunub		
Dərmanın dozası	Rivaroksaban 20 mq gündə bir dəfə N = 1 107	Rivaroksaban 10 mq gündə bir dəfə N = 1 127	AST, 100 mqr gündə bir dəfə N = 1 131
Müalicənin orta müddəti [kvartallararası diapazon]	349 [189-362] gün	353 [190-362] gün	350 [186-362] gün
Klinik əhəmiyyətli residivləşən VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Klinik əhəmiyyətli residivləşən AATE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Klinik əhəmiyyətli residivləşən DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
AATE-nin istisna oluna bilməyəcəyi ölümlə nəticələnmə/ölüm	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Klinik əhəmiyyətli residivləşən VTE, MI, insult və ya MSS xaricində sistemli emboliya	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Geniş qanaxma	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinik əhəmiyyətli qeyri-geniş qanaxma	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Klinik əhəmiyyətli residivləşən VTE və ya böyük qanaxma (tam	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

klirik fayda)			
---------------	--	--	--

* $p < 0,001$ (daha yüksək effektivlik) rivaroksaban 20 mq gündə bir dəfə, AST 100 mq gündə bir dəfə ilə müqayisədə; RN = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (daha yüksək effektivlik) rivaroksaban 10 mq gündə bir dəfə, AST 100 mq gündə bir dəfə ilə müqayisədə; RN=0,26 (0,14-0,47)

+ rivaroksaban 20 mq gündə bir dəfə, AST 100 mq gündə bir dəfə ilə müqayisədə; RN = 0,44 (0,27-0,71), $p = 0,0009$ (nominal)

++ rivaroksaban 10 mq gündə bir dəfə, AST 100 mq gündə bir dəfə ilə müqayisədə; RN = 0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominal)

EYNŞTEYN III Faza sınaq proqramına əlavə olaraq residivləşən VTE, böyük qanaxma və ölüm halları da daxil olmaqla mərkəzləşdirilmiş nəticə qiymətləndirilməsi ilə müdaxiləsiz, açıq, kohort tədqiqatı (XALIA) aparılmışdır. Klinik praktikada standart antikoagulyant terapiya ilə müqayisədə rivaroksabanın uzunmüddətli təhlükəsizliyini qiymətləndirmək üçün aparılan tədqiqata kəskin DVT olan 5142 xəstə daxil edilmişdir. Rivaroksaban ilə geniş qanaxma, residivləşən VTE və ümumi ölüm halları müvafiq olaraq 0,7%, 1,4% və 0,5% təşkil etmişdir. Yaş, bədxassəli neoplazmanın olması və böyrək funksiyasının pozulması da daxil olmaqla, xəstələrin ilkin xüsusiyyətlərində fərqlər müşahidə edilmişdir. Geniş qanaxma, residivləşən VTE və ümumi ölüm halları üçün standart terapiyaya qarşı rivaroksaban üçün düzəliş edilmiş NR müvafiq olaraq 0,77 (95% Eİ: 0,40-1,50), 0,91 (95% Eİ: 0,54-1,54) və 0,51 (95% Eİ: 0,24–1,07) olmuşdur. Klinik praktikada bu nəticələr verilmiş göstərişlərə uyğun olaraq istifadə zamanı müəyyən edilmiş təhlükəsizlik profilinə uyğundur.

Yüksək riskli üçlü seropozitivliyi olan AFS xəstələr

Randomizə edilmiş, açıq, çoxmərkəzli, son nöqtəli tədqiqatda anamnezində tromboz, AFS diaqnozu və tromboembolik ağırlaşmaların yüksək riski (üçlü seropozitivlik – qurdeşənəyi antikoagulyantı, antikardiolipinə qarşı və beta-2-qlikoprotein I-ə qarşı antitellər) olan xəstələrdə rivaroksaban varfarinlə müqayisə edilmişdir. Rivaroksaban qrupuna daxil olan xəstələrdə tromboembolik hadisələrin yüksək tezliyi səbəbindən 120 xəstənin iştirakından sonra tədqiqat erkən dayandırıldı. Orta izləmə müddəti 569 gün idi. 59 xəstə gündəlik 20 mq rivaroksabana (KK < 50 ml/dəq olan xəstələrdə gündəlik 15 mq) və 61 xəstə varfarinə (INR 2,0-3,0) təsadüfi təyin edilmişdir. Rivaroksaban qrupuna randomizə edilmiş xəstələrin 12%-də tromboembolik ağırlaşmalar baş vermişdir (4 işemik insult və 3 MI hadisəsi). Varfarin qrupuna randomizə edilmiş xəstələrdə tromboembolik ağırlaşmalar müşahidə edilməmişdir. Rivaroksaban qrupunda 4 xəstədə (7%) və warfarin qrupunda 2 xəstədə (3%) geniş qanaxma qeydə alınmışdır.

Uşaqlar və yeniyetmələr

Avrasiya İqtisadi İttifaqına üzv dövlətlərin səlahiyyətli orqanları dərman vasitəsinin qeydiyyat şəhadətnaməsi sahibinin tromboembolik hadisələrin müalicəsində uşaqların bir və ya bir neçə alt qruplarında Rivaroksiya preparatının tədqiqatlarının nəticələrini təqdim etmək öhdəliyini təxirə salıblar.

Avrasiya İqtisadi İttifaqına üzv dövlətlərin səlahiyyətli orqanları dərman vasitəsinin qeydiyyat şəhadətnaməsi sahibini tromboembolik ağırlaşmaların profilaktikasında uşaqların bütün alt qruplarında Rivaroksiya preparatının tədqiqatlarının nəticələrini təqdim etmək öhdəliyindən azad etdilər (bax. Uşaqlarda istifadəsi haqqında məlumat).

Farmakokinetikası

Sorulması

Rivaroksaban sürətlə sorulur. Maksimum konsentrasiyaya (C_{max}) tablet qəbul edildikdən 2-4 saat sonra çatır.

Daxilə qəbul edildikdən sonra rivaroksaban demək olar ki, tamamilə sorulur və 2,5 mq və 10 mq tabletləri qəbul edərkən onun biomənimsənilməsi həm acqarına, həm də yeməkdən sonra yüksəkdir (80-100%). Qida qəbulu 2,5 mq və 10 mq dozada qəbul edildikdə konsentrasiya-zaman əyrisi altında olan (AUC) və C_{max} sahəsinə təsir göstərmir. 2,5 mq dozada Rivaroksiya preparatının tabletləri həm yeməklə, həm də ac qarına, yəni yemək vaxtından asılı olmayaraq qəbul edilə bilər. Rivaroksabanın farmakokinetikası orta fərdlərarası dəyişkənlik ilə xarakterizə olunur, dəyişkənlik əmsalı (CV%)

əməliyyat günü və ekspozisiya dəyişkənliyinin yüksək olduğu növbəti gün (70%) istisna olmaqla, 30%-dən 40%-ə qədər dəyişir.

Rivaroksabanın udulması onun mədə-bağırsağ traktında azadolma yerindən asılıdır. Nazik bağırsağın proksimal sahəsində sərbəst azadolan rivaroksaban qranulatu ilə müqayisədə bütöv tabletin qəbulu AUC və C_{max} -da müvafiq olaraq 29% və 56% azalma müşahidə etdirdi. Dərmanın kiçik bağırsağın distal və ya yuxarı qalxan kolonda sərbəst buraxıldığı zaman da təsiri azalır. Buna görə də, rivaroksabanın mədədən distal olaraq mədə-bağırsağ traktına daxil edilməsindən çəkinmək lazımdır, çünki bu, udulmanın azalmasına və nəticədə rivaroksabanın ekspozisiyasına səbəb ola bilər.

20 mq bütöv tablet dozasında qəbul edildikdə rivaroksabanın biomənimsənilməsi (AUC və C_{max}) dərmanın əzilmiş tablet şəklində (alma püresi ilə qarışdırılmış və ya suda durulmuş) və mədə zəndu istifadə edərək maye qida kimi qəbul edilərkən biomənimsənilməsi ilə müqayisə edilə bilər. Rivaroksabanın proqnozlaşdırıla bilən farmakokinetik dozadan asılılıq profilini nəzərə alaraq, bu biomənimsənilmə tədqiqatının nəticələri aşağı dozalara da aid edilir.

Paylanması

Rivaroksaban plazma zülallarına yüksək dərəcədə birləşmə xüsusiyyətinə malikdir; bu təqribən 92-95% təşkil edir, əsasən rivaroksaban serum albuminlə birləşir. Paylanma həcmi (V_{ss}) orta səviyyədədir, V_{ss} təxminən 50 litr təşkil edir.

Biotransformasiyası və xaric olması

Rivaroksabanın peroral qəbul olunan dozasının təxminən $\frac{2}{3}$ hissəsi metabolizə olunur və sonra bərabər nisbətdə böyrəklər və bağırsaqlar vasitəsilə xaric olunur. Peroral qəbul edilən dozanın qalan $\frac{1}{3}$ hissəsi, əsasən aktiv böyrək sekresiyası səbəbindən dəyişməz olaraq birbaşa böyrək ifrazı ilə xaric olunur.

Rivaroksaban CYP3A4, CYP2J2 izofermentləri, həmçinin sitoxrom sistemindən asılı olmayan mexanizmlər vasitəsilə metabolizə olunur.

Biotransformasiyanın əsas yerləri morfolin qrupunun oksidləşməsi və amid bağlarının hidrolizidir.

İn vitro məlumatlara əsasən, rivaroksaban P-gp daşıyıcı zülallar və döş xərçənginə qarşı müqavimət zülalı üçün substratdır.

Dəyişməmiş rivaroksaban plazmadakı ən vacib birləşmədir, plazmada əsas və ya aktiv dövriyyədə olan metabolitlər aşkar edilmir. Sistem klirensi təxminən 10 l/saat olan Rivaroksaban aşağı klirensli dərman vasitələrinə aid edilə bilər. 1 mq venadaxili dozadan sonra yarımxaricolma dövrü təxminən 4,5 saat təşkil edir. Peroral qəbul edildikdən sonra dərmanın xaric olması onun sorulma sürəti ilə məhdudlaşır. $T_{1/2}$ təcrübə edilən gənc xəstələrdə 5 ilə 9 saat arasında, yaşlı xəstələrdə isə 11-13 saatdır.

Xəttilik (qeyri-xəttilik)

Rivaroksabanın farmakokinetikası gündə bir dəfə \approx 15 mq-a qədər olan dozalarda demək olar ki, xəttidir. Rivaroksabanı daha yüksək dozalarda istifadə edərkən, sorulma biomənimsənilməsi və soruma sürətinin azalması ilə həll olunmaqla məhdudlaşdırılır. Bu, acqarına qəbul edilməklə müqayisədə, yeməklə qəbul edildikdən daha çox nəzərə çarpır.

Müxtəlif xəstə qruplarında farmakokinetikası

Cins

Kişilər və qadınlar arasında farmakokinetikada klinik cəhətdən əhəmiyyətli fərqlər yoxdur.

Yaşlı xəstələr (65 yaş və yuxarı)

Yaşlı xəstələrdə rivaroksabanın qan plazmasındakı konsentrasiyası gənc xəstələrə nisbətən daha yüksəkdir; Orta AUC gənc xəstələrdə müvafiq dəyərlərdən təxminən 1,5 dəfə yüksəkdir, əsasən, ümumi və böyrək klirensinin aşkar azalma ehtimalı ilə əlaqədardır. Doza korreksiyası tələb olunmur.

Bədən çəkisi

Bədən çəkisindəki əhəmiyyətli dəyişikliklər (50 kq-dan az və 120 kq-dan çox) rivaroksabanın plazmadakı konsentrasiyasına cüzi təsir göstərir (fərq 25% -dən azdır). Doza korreksiyası tələb olunmur.

Etnik mənsubiyyətlər arası fərqlər

Qafqaz, afroamerikan, ispan, yapon və ya çin etnik mənsubiyyətinə aid olan xəstələrdə farmakokinetik və farmakodinamikada klinik cəhətdən əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilməmişdir.

Qaraciyər funksiyasının pozulması

Qaraciyər sirozu və yüngül qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu klassifikasiyasına uyğun olaraq A sinfi) olan xəstələrdə rivaroksabanın farmakokinetikası sağlam könüllülərin nəzarət qrupunda olanlardan bir qədər fərqlənirdi (orta hesabla rivaroksabanın AUC-də 1,2 dəfə artım müşahidə edilmişdir). Qruplar arasında farmakodinamik xüsusiyyətlərdə əhəmiyyətli fərqlər yox idi.

Qaraciyər sirozu və yüngül qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu klassifikasiyasına uyğun olaraq B sinfi) olan xəstələrdə rivaroksabanın farmakokinetikası sağlam könüllülərin nəzarət qrupunda olanlardan bir qədər fərqlənirdi (orta hesabla rivaroksabanın AUC-də 2,3 dəfə artım müşahidə edilmişdir).

Bu xəstələrdə, orta dərəcədə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə olduğu kimi, rivaroksabanın böyrəklərlə ifrazı da azalmışdır. Ağır qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə preparatın istifadəsi ilə bağlı məlumat yoxdur.

Sağlam könüllülərlə müqayisədə orta dərəcədə qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə X_a faktorunun aktivliyinin supressiyası 2,6 dəfə artmışdır; protrombin vaxtının göstəriciləri də 2,1 dəfə artmışdır.

Orta dərəcədə qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr rivaroksabana daha həssasdırlar ki, bu da farmakodinamik təsirlər və farmakokinetik parametrlər, xüsusən də dərman konsentrasiyası və protrombin vaxtı arasında daha sıx əlaqənin nəticəsidir.

Rivaroksaban, klinik cəhətdən əhəmiyyətli qanaxma riski ilə əlaqəli koagulopatiya ilə nəticələnən qaraciyər xəstəliyi olan xəstələrdə, o cümlədən Çayld-Pyu klassifikasiyasına uyğun olaraq B və C sinif qaraciyər çatışmazlığı və qaraciyər sirozu olan xəstələrdə əks göstərişdir.

Böyrək funksiyasının pozulması

Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə KK ilə qiymətləndirilən böyrək funksiyasının azalması dərəcəsi ilə tərs mütənəsb olaraq rivaroksabanın konsentrasiya-zaman əyrisi altındakı sahədə artım müşahidə edildi. Yüngül böyrək çatışmazlığı (KK 50-80 ml/dəq), orta dərəcədə böyrək çatışmazlığı (KK 30-49 ml/dəq) və ya ağır böyrək çatışmazlığı (KK 15-29 ml/dəq) olan xəstələrdə rivaroksabanın plazma konsentrasiyasında (AUC) müvafiq olaraq 1,4-, 1,5- və 1,6 dəfə artımı müşahidə olunurdu. Yüngül, orta və ağır böyrək disfunksiyası olan xəstələrdə X_a amilinin aktivliyinin ümumi yatırılması sağlam könüllülərlə müqayisədə 1,5, 1,9 və 2 dəfə artmışdır; X_a amilinin təsiri ilə protrombin vaxtı da müvafiq olaraq 1,3, 2,2 və 2,4 dəfə uzanmışdır.

KK < 15 ml/dəq olan xəstələrdə rivaroksabanın istifadəsi ilə bağlı məlumatlar mövcud deyil. Dərmanın plazma zülallarına yüksək dərəcədə bağlanması nəzərə alaraq, dializ təsirsizdir. KK < 15 ml/dəq olan xəstələrdə istifadəsi əks göstərişdir. Rivaroksaban KK 15-29 ml/dəq olan xəstələrdə ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Xəstələrdə farmakokinetikası

VTE-nin profilaktikası üçün gündə bir dəfə 10 mq rivaroksaban qəbul edən xəstələrdə orta konsentrasiyası (90% proqnozlaşdırıcı interval) 2-4 saatdan sonra və qəbuldan təxminən 24 saat sonra (dozalama intervalında təxminən C_{max} və minimum konsentrasiyalara (C_{min}) uyğundur) müvafiq olaraq 101 (7-273) və 14 (4-51) mkq/l olmuşdur.

Farmakokinetik-farmakodinamik asılılıq

Farmakokinetik-farmakodinamik asılılıq - qanın plazmasında rivaroksabanın konsentrasiyası ilə bir sıra farmakodinamik son nöqtələr (X_a amilinin aktivliyinin inhibəsi, protrombin vaxtı, APTT, HepTest) arasındakı əlaqə, geniş dozalardan sonra (5-30 mq gündə iki dəfə) qiymətləndirilmişdir. Rivaroksabanın plazma konsentrasiyası ilə X_a amilinin aktivliyi arasındakı əlaqə E_{max} modelini istifadə etməklə mümkün qədər tam təsvir edilmişdir. Protrombin vaxtına gəldikdə isə, xətti reqressiya modeli məlumatları daha yaxşı təsvir etməyə meyllidir. Protrombin vaxtını təyin etmək üçün müxtəlif reagentlərdən asılı olaraq əyrinin mailliyi əhəmiyyətli dərəcədə dəyişdi. Neoplastin reagentindən istifadə edərkən ilkin protrombin vaxtı təqribən 13 s, yamac isə 3-4 s/(100 mkq/l) təşkil edirdi. II və III fazalarda farmakokinetik-farmakodinamik asılılıq təhlillərinin nəticələri sağlam könüllülərdən əldə edilən məlumatlara uyğundur.

Uşaqlar və yeniyetmələr

Uşaqlarda və 18 yaşdan kiçik yeniyetmələrdə təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən edilməmişdir.

İstifadəsinə göstərişlər

Rivaroksiya dərman vasitəsi böyüklərdə istifadə üçün göstərişdir.

- Qapaqsız atrial fibrillyasiyası olan xəstələrdə insult və sistematik tromboemboliyanın (VTE) profilaktikası.
- DVT və ya AATE müalicəsi və DVT və ya AATE residivlərinin profilaktikası.

Əks göstərişlər

- Təsiredici maddəyə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq.
- Klinik əhəmiyyətli aktiv qanaxmalar.
- Geniş qanaxma riski yüksək olan xəstəlik və ya vəziyyət, məsələn, mədə-bağırsaq traktının aktiv və ya yaxın zamanlarda keçirilmiş xorası, yüksək qanaxma riski olan bədxassəli yenitörəməsi, yaxın zamanlarda keçirilmiş kəllə-beyin travması və ya onurğa beyni travması, beyində, onurğa beyində yenicə keçirilmiş cərrahi müdaxilə və ya oftalmoloji əməliyyat, yenicə keçirilmiş kəllədaxili qanaxma, qida borusunun damarlarında diaqnozlaşdırılmış varikoz genişlənmə və ya ona şübhə, arteriovenoz malformasiya, damar anevrizması və ya onurğa beyni və ya beynin əhəmiyyətli damar patologiyası.
- Hər hansı digər antikoagulyantlarla, məsələn, fraksiyalaşdırılmamış heparin, aşağı molekulyar çəkili heparinlər (natrium enoksaparin, natrium dalteparin və s.), heparin törəmələri (natrium fondaparinux və s.), peroral antikoagulyantlar (varfarin, apiksaban, dabiqatran və s.) rivaroksabandan və ya rivaroksabana keçid istisna olmaqla və ya mərkəzi venoz və ya arterial kateterin işləməsinə təmin etmək üçün lazım olan dozalarda fraksiyalaşdırılmamış heparindən istifadə edildikdə.
- Klinik əhəmiyyətli qanaxma riskinə səbəb olan koagulopatiya ilə müşayiət olunan qaraciyər xəstəlikləri, o cümlədən, Çayld-Pyu təsnifatına uyğun olaraq B və C sinif qaraciyər funksiyasının pozulması ilə qaraciyər sirrozu.
- Ağır böyrək çatışmazlığı (KK <15 ml/dəq) (bu kateqoriyalı xəstələrdə rivaroksabanın istifadəsi ilə bağlı klinik məlumatlar yoxdur).
- Hamiləlik və ana südü ilə qidalanma dövrü.
- 18 yaşdan kiçik uşaqlar və yeniyetmələr (bu yaş qrupunda olan xəstələr üçün effektivliyi və təhlükəsizliyi müəyyən edilməmişdir).

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Müalicə zamanı antikoagulyantların istifadəsi ilə bağlı tövsiyələrə uyğun olaraq klinik müşahidə tövsiyə olunur.

Qanaxma riskinin yaranması

Digər antikoagulyantlar kimi, Rivaroksiya qəbul edən xəstələri də qanaxma əlamətlərinə görə diqqətlə izlənməlidir. Dərman qanaxma riskinin artması ilə müşayiət olunan şəraitdə ehtiyatla qəbul edilməlidir.

Şiddətli qanaxma hallarında Rivaroksiya preparatının qəbulu dayandırılmalıdır.

Klinik tədqiqatlarda monoterapiyaya və ya ikili antitrombotik terapiyaya əlavə olaraq rivaroksaban ilə uzun müddətli müalicə zamanı selikli qişada qanaxma (məs: burundan, diş ətindən, mədə-bağırsaq traktından, sidik-cinsiyyət sistemindən, o cümlədən anormal vaginal qanaxma və ya artan menstrual qanaxma) və anemiya daha tez-tez müşahidə edilmişdir. Beləliklə, lazımi klinik müşahidədən əlavə, laboratoriya hemoglobin/hematokrit testi gizli qanaxmanın aşkarlanmasında və məqsədəuyğun hesab edilən açıq qanaxmanın klinik əhəmiyyətinin kəmiyyətinin müəyyən edilməsində faydalı ola bilər.

Xəstələrin müəyyən alt qrupları, aşağıda göstəriləyi kimi, qanaxma riskinə məruz qalırlar. Beləliklə, qanaxma riski məlum olan xəstələrdə ikili terapiya ilə birlikdə Rivaroxia istifadəsi aterotrombotik hadisələrin profilaktikasının alınmasında bu cür terapiyanın faydaları ilə müqayisə edilməlidir. Əlavə olaraq, müalicəyə başladıqdan sonra belə xəstələrə hemorragik ağırlaşmaların və anemiyanın simptomlarını aşkar etmək üçün yaxından müşahidə lazımdır.

Hemoglobinin səviyyəsində və ya qan təzyiqində səbəbsiz bir azalma halında mümkün qanaxmanın

mənbəyi axtarılmalıdır.

Rivaroksabanın istifadəsi dərmanın təsirinin müntəzəm monitorinqini tələb etməsə də, kalibrələnmiş kəmiyyət Xa anti-faktor analizindən istifadə edərək rivaroksabanın səviyyəsinin müəyyən edilməsi müstəsna hallarda, doza həddinin aşılmasında və ya təcili cərrahi müdaxilə kimi klinik qərarların qəbulunda rivaroksabanın təsiri ilə bağlı məlumatın kömək edə biləcəyi lazım ola bilər.

Böyrək funksiyasının pozulması

Plazmada rivaroksabanın səviyyəsinin artmasına səbəb ola biləcək eyni vaxtda müşayiət edən dərman vasitələrini qəbul edən orta dərəcədə böyrək çatışmazlığı (KK 30-49 ml/dəq) olan xəstələrdə rivaroksaban ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (KK <30 ml/dəq) rivaroksabanın plazma konsentrasiyası əhəmiyyətli dərəcədə artırıla bilər (orta hesabla 1,6 dəfə), bu da qanaxma riskinin artmasına səbəb ola bilər. Rivaroksaban KK 15-29 ml/dəq olan xəstələrdə ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Rivaroksaban KK <15 ml/dəq olan xəstələrdə əks göstərişdir.

Digər dərmanların eyni vaxtda istifadəsi

Azol mikrob əleyhinə dərman vasitələri (məsələn, ketokonazol) və ya HİV proteaz inhibitorları (məsələn, ritonavir) ilə eyni vaxtda sistemli müalicə alan xəstələrdə rivaroksabanın istifadəsi tövsiyə edilmir. Bu preparatlar CYP3A4 izofermentinin və P-qlikoproteinin güclü inhibitorlarıdır. Beləliklə, bu dərmanlar rivaroksabanın plazma konsentrasiyasını klinik əhəmiyyətli dəyərlərə (orta hesabla 2,6 dəfə) qədər artırabilir, bu da qanaxma riskinin artmasına səbəb ola bilər.

Xəstə qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərmanlar (QSİÖP), trombosit aqreqasiya inhibitorları, digər antitrombotik preparatlar və ya serotoninin selektiv geriye udulmasının inhibitorları (SSGÜİ) və serotoninin və norepinefrinin geriye udulmasının inhibitorları (SNGÜİ) kimi hemostazı təsir edən dərmanları eyni vaxtda qəbul edərsə, ehtiyatlı olmaq lazımdır. Mədə-bağırsaq sistemində xora yaranması riski olan xəstələrdə müvafiq profilaktik müalicə tətbiq oluna bilər.

Qanaxma riskini artıran digər amillər

Rivaroksiya preparatını, digər tromb əleyhinə olan dərman vasitələri kimi, qanaxma riski yüksək, o cümlədən:

- anadangəlmə və ya sonradan qazanılmış laxtalanma pozğunluqları;
- idarəolunmaz ağır arterial hipertenziya;
- ağırlaşma kimi qanaxmaya səbəb ola biləcək aktiv xorası olmayan digər mədə-bağırsaq xəstəlikləri (məsələn, iltihablı bağırsaq xəstəliyi, ezofagit, qastrit və gastroezofageal reflüks xəstəliyi);
- damar retinopatiyası;
- bronxoektazlar və ya anamnezində ağciyər qanaması olan xəstələrin müalicəsində ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Protez ürək klapanı olan xəstələr

Rivaroksaban və tromb əleyhinə olan dərman vasitələrlə terapiyanın müqayisə edildiyi randomizə edilmiş nəzarət edilən klinik tədqiqatın məlumatlarına əsaslanaraq, yaxın zamanlarda transkateter aorta qapağı dəyişdirilmiş xəstələrdə trombozun qarşısını almaq üçün Rivaroksiya istifadə edilməməlidir.

Rivaroksabanın təhlükəsizliyi və effektivliyi ürək qapağı protez olan xəstələrdə öyrənilməmişdir, buna görə də onun istifadəsinin bu kateqoriya xəstələrdə kifayət qədər antikoagulyant təsir göstərdiyinə dair heç bir sübut yoxdur. Belə xəstələrə Rivaroksiya dərmanının istifadəsi tövsiyə edilmir.

Antifosfolipid sindromu (AFS) olan xəstələr

Anamnezində tromboz olan və AFS diaqnozu qoyulmuş xəstələrdə birbaşa təsirə malik antikoagulyantların istifadəsi tövsiyə edilmir. Xüsusilə üçqat seropozitivliyi olan xəstələrdə (qurdeşənəyi antikoagulyantı, antikardiolipin anticismi və beta-2-qlikoprotein I anticismi) birbaşa K vitamini antaqonistləri antikoagulyant terapiyası (KVA) ilə müqayisədə trombotik hadisələrin təkrarlanma tezliyi ilə müşayiət olunur.

Stentləmə ilə DKM keçirilmiş qapaqsız atrial fibrillyasiyalı xəstələr

Əsas məqsədi stentləmə ilə DKM keçirilmiş qapaqsız atrial fibrillyasiyalı xəstələrdə təhlükəsizliyi qiymətləndirmək olan intervensional tədqiqatından klinik məlumatlar əldə edilmişdir. Bu populyasiyada effektivlik məlumatları məhduddur. Bu xəstələrdə insult/keçici işemik atmalar (KİA) tarixinə dair heç bir sübut yoxdur.

Hemodinamik cəhətdən qeyri-sabit AATE xəstələri və ya tromboliz və ya ağciyər embolektomiyası keçirmiş xəstələr

Hemodinamik cəhətdən qeyri-sabit AATE olan və ya tromboliz və ya ağciyər embolektomiyası keçirən xəstələrdə fraksiyalaşdırılmamış heparinə alternativ olaraq rivaroksaban tövsiyə edilmir, çünki bu klinik şəraitdə rivaroksabanın təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən edilməmişdir.

Spinal/onurğa anesteziyası və ya serebrospinal punksiya

Tromboembolik ağırlaşmaların qarşısını almaq üçün trombosit aqreqasiya inhibitorlarını qəbul edən xəstələrdə epidural/onurğa anesteziyası və ya serebrospinal punksiya həyata keçirərkən, uzunmüddətli və geriyə dönməz iflicə səbəb ola biləcək epidural və ya serebrospinal hematomanın yaranma riski var. Bu ağırlaşmaların riski epidural kateterin əməliyyatdan sonrakı daimi istifadəsi və ya hemostaza təsir edən dərmanlarla müşayiət olunan terapiya zamanı artır. Travmatik epidural və ya serebrospinal punksiyon və ya təkrar punksiya ağırlaşma riskini artırma bilər. Xəstələrdə nevroloji pozğunluqların əlamətləri və ya simptomları (məsələn, ayaqlarda uyuşma və ya zəiflik, bağırsağ və ya sidik kisəsi disfunksiyası) üçün monitorinq edilməlidir. Nevroloji pozuntular aşkar edilərsə, təcili diaqnostika və müalicə tələb olunur. Antikoagulyantlar qəbul edən və ya trombozun qarşısını almaq üçün antikoagulyantlardan istifadə etməyi planlaşdıran xəstələrdə onurğa beyninə müdaxilə etməzdən əvvəl həkim potensial fayda və nisbi riski ölçməlidir. Bu hallarda rivaroksaban 15 mq ilə heç bir klinik təcrübə yoxdur.

Rivaroksabanın eyni vaxtda istifadəsi və epidural/onurğa anesteziyasının və ya onurğa punksiyasının həyata keçirilməsi ilə bağlı potensial qanaxma riskini azaltmaq üçün rivaroksabanın farmakokinetik profili nəzərə alınmalıdır. Epidural kateter və ya serebrospinal punksiyanın qoyulması və ya çıxarılması ən yaxşı şəkildə rivaroksabanın antikoagulyant təsirinin zəif olduğu qənaətinə gəlinərkən edilir. Bununla belə, hər bir fərdi xəstədə kifayət qədər zəif antikoagulyant təsirə nail olmaq üçün dəqiq vaxt məlum deyil.

Epidural kateteri çıxarmaq üçün və ümumi farmakokinetik xüsusiyyətlərinə əsasən, rivaroksabanın son istifadəsindən sonra ən azı 2 yarımxaricəmə dövrü ($T_{1/2}$) keçməlidir, yəni gənc xəstələrdə ən azı 18 saat və yaşlı xəstələrdə 26 saat olmalıdır. Kateter çıxarıldıqdan sonra rivaroksabanın növbəti dozasının qəbuluna qədər ən azı 6 saat keçməlidir.

Travmatik ponksiyonda, Rivaroksiya preparatının təyin edilməsi 24 saata qədər təxirə salınmalıdır.

İnvaziv prosedurlar və cərrahi müdaxilələrdən əvvəl və sonra dozalama üzrə tövsiyələr

İnvaziv prosedur və ya cərrahi müdaxiləyə ehtiyac olarsa, xəstənin vəziyyətinin həkim tərəfindən klinik qiymətləndirilməsi əsasında müdaxilədən ən azı 24 saat əvvəl Rivaroksiya 10 mq preparatının qəbulu dayandırılmalıdır.

Proseduru təxirə salmaq mümkün olmadıqda, qanaxma riskinin artması və təcili müdaxilə ehtiyacının müqayisəli qiymətləndirilməsi aparılmalıdır.

Rivaroksiya preparatının qəbulu xəstənin klinik vəziyyəti imkan verdiyi halda və adekvat hemostaz əldə edilməsi şərtiylə, invaziv prosedur və ya cərrahi müdaxilədən sonra mümkün qədər tez bərpa edilməlidir.

Yaşlı xəstələr

Yaşlılıq qanaxma riskini artırır.

Dəri reaksiyaları

Qeydiyyatdan sonrakı müşahidələr zamanı rivaroksabanın istifadəsi ilə bağlı ağır dəri reaksiyaları, o cümlədən, Stivens-Conson sindromu/toksik epidermal nekroliz və eozinofiliya ilə dərman səpgisi və sistemli təzahürlər (DRESS sindromu) bildirilmişdir. Xəstələrdə dəri reaksiyalarının yaranma riski müalicənin başlanğıcında ən yüksəkdir; əksər hallarda dəri reaksiyaları terapiyanın ilk həftələrində inkişaf edir. Şiddətli dəri səpgisinin ilk yaranmasında (məsələn, onun yayılması, artan intensivliyi və/ və ya suluqların yaranması) və ya selikli qişanın zədələnməsi ilə birgə həssaslığın digər simptomları olduqda rivaroksabanın istifadəsi dayandırılmalıdır.

Köməkçi maddələr

Rivaroksiya preparatının 1 örtüklü tabletinin tərkibində 1 mmol-dan (23 mq) az natrium var, yəni praktiki olaraq natrium yoxdur.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

CYP3A4 izofermentinin və P-qlikoproteinin (P-gp) inhibitorları

Rivaroksabanın ketokonazol (gündə bir dəfə 400 mq) və ya ritonavir (gündə iki dəfə 600 mq) ilə eyni vaxtda istifadəsi konsentrasiya-zaman əyrisi altındakı orta sahənin (AUC) müvafiq olaraq 2,6 dəfə və ya 2,7 dəfə artmasına və rivaroksabanın qan plazmasında orta maksimal konsentrasiyası (C_{max}) göstəricisinin müvafiq olaraq 1,7 və ya 1,6 dəfə artırdı və bu dərmanın farmakodinamik təsirlərinin əhəmiyyətli dərəcədə artması ilə qanaxma riskinə səbəb oldu. Buna görə də, rivaroksabanın azol göbələk əleyhinə dərman vasitələri (məsələn, ketokonazol, itrakonazol) və ya HIV proteaz inhibitorları ilə eyni vaxtda sistemli müalicə alan xəstələrdə istifadəsi tövsiyə edilmir. Bu preparatlar həm CYP3A4 izofermentinin, həm də P-gp-nin güclü inhibitorlarıdır. CYP3A4 və ya P-gp izofermentinin vasitəçiliyi ilə rivaroksabanın xaric olma yollarından ən azı birinə maneə törədən digər aktiv maddələr, ehtimal ki, rivaroksabanın plazma konsentrasiyasını daha az dərəcədə artırma bilər.

CYP3A4 izofermentinin güclü inhibitoru və P-gp-nin orta inhibitoru hesab edilən klaritromisin (gündə iki dəfə 500 mq) rivaroksabanın orta AUC-nin 1,5 dəfə artmasına və qan plazmasında onun orta C_{max} -in 1,4 dəfə artmasına səbəb olmuşdur. Çox güman ki, klaritromisin ilə qarşılıqlı təsir əksər xəstələrdə klinik əhəmiyyətsiz olacaq, lakin yüksək riskli xəstələrdə potensial əhəmiyyətli ola bilər.

CYP3A4 və P-gp izofermentini orta dərəcədə inhibə edən eritromisin (gündə üç dəfə 500 mq) rivaroksabanın orta AUC və C_{max} -in 1,3 dəfə artmasına səbəb oldu. Çox güman ki, eritromisin ilə qarşılıqlı təsir əksər xəstələrdə klinik əhəmiyyətsiz olacaq, lakin yüksək riskli xəstələrdə potensial əhəmiyyətli ola bilər. Yüngül böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (KK 50-80 ml/dəq), eritromisin (gündə 3 dəfə 500 mq) normal böyrək funksiyası olan xəstələrlə müqayisədə rivaroksabanın AUC dəyərlərinin 1,8 dəfə və C_{max} -in 1,6 dəfə artmasına səbəb oldu. Orta ağırlıq dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə eritromisin normal böyrək funksiyası olan xəstələrlə müqayisədə rivaroksabanın AUC dəyərlərinin 2,0 dəfə və C_{max} -in 1,6 dəfə artmasına səbəb oldu.

CYP3A4 izofermentinin orta inhibitoru hesab edilən flukonazol (gündə bir dəfə 400 mq) rivaroksabanın orta AUC-nin 1,4 dəfə, orta C_{max} -in isə 1,3 dəfə artmasına səbəb olmuşdur. Çox güman ki, əksər xəstələrdə flukonazol ilə qarşılıqlı təsirlər klinik cəhətdən əhəmiyyətsiz olacaq, lakin yüksək riskli xəstələrdə potensial əhəmiyyətli ola bilər.

Klinik məlumatların məhdud olması səbəbindən rivaroksabanın dronedaron ilə eyni vaxtda istifadəsindən yayınmaq lazımdır.

Antikoagulyantlar

Enoksaparinin (birdəfəlik 40 mq) rivaroksabanla (birdəfəlik 10 mq) birgə istifadəsindən sonra qan laxtalanma parametrlərinə (protrombin vaxtı, aktivləşdirilmiş qismən tromboplastin vaxtı (AQTV)) heç bir əlavə təsir göstərmədən Xa anti-faktorunun aktivliyinə inhibə təsiri ilə əlaqəli ümumi təsir müşahidə edildi. Enoksaparin rivaroksabanın farmakokinetikasına təsir göstərmir. Qanaxma riskinin artması səbəbindən xəstələr eyni vaxtda digər antikoagulyantlar qəbul edərsə, ehtiyatlı olmalıdırlar.

QSIƏP/trombosit aqreqasiya inhibitorları

Rivaroksaban (15 mq) və 500 mq naproksenin birgə qəbulundan sonra qanaxma müddətində klinik əhəmiyyətli artım müşahidə edilməmişdir. Bununla belə, bəzi xəstələrdə daha aydın farmakodinamik reaksiya müşahidə oluna bilər.

Rivaroksaban 500 mq AST ilə birgə qəbul edildikdə klinik əhəmiyyətli farmakokinetik və ya farmakodinamik qarşılıqlı təsirlər müşahidə edilməmişdir. Klopidogrel (yükləmə dozası 300 mq, sonra baxım dozası 75 mq) rivaroksaban (15 mq) ilə heç bir farmakokinetik qarşılıqlı təsir göstərmədi, lakin buna baxmayaraq, xəstələrin bir alt qrupunda trombositlərin yığılma dərəcəsi, β -selektin reseptorlarının və ya GPIIb/IIIa sayı ilə əlaqəli olmayan qanaxma müddətində əhəmiyyətli artım müşahidə edildi.

Xəstələr QSIƏP (o cümlədən AST daxil olmaqla) və trombosit aqreqasiya inhibitorlarını eyni vaxtda istifadə edərlərsə, ehtiyatlı olmaq lazımdır, çünki bu preparatlar qanaxma riskini artırır.

SSGUİ/SNUGİ

Digər antikoagulyantlarda olduğu kimi, SSGUİ və SNGUİ-lərlə birlikdə istifadə edərkən diqqətli olmaq lazımdır, çünki bu dərmanların istifadəsi qanaxma riskini artırır. Klinik tədqiqatların nəticələri bu dərmanların eyni vaxtda istifadəsi ilə bütün müalicə qruplarında böyük və kiçik klinik əhəmiyyətli qanaxmalarda əhəmiyyətli artım nümayiş etdirdi.

Varfarin

Xəstələrin varfarinlə KVA terapiyasından (BNN = 2,0-3,0) rivaroksaban terapiyasına (20 mq) və ya rivaroksaban terapiyasından (20 mq) varfarin terapiyasına (BNN = 2,0 - 3,0) keçid protrombin vaxtı / BNN (Neoplastin) təsirlərin sadə cəmlənməsi ilə müqayisədə daha yüksəkdir (fərdi BNN dəyərləri 12-yə çata bilər), halbuki AQTV-yə təsiri, Xa faktorunun aktivliyinin yatırılması və endogen trombin potensialına (ETP) təsiri əlavə idi.

Rivaroksabanın keçid dövründə varfarinin təsirinə məruz qalmayan zəruri testlər kimi farmakodinamik təsirlərini öyrənmək zərurəti yaranarsa, anti-faktor Xa-nın aktivliyinin, protrombinazın səbəb olduğu laxtalanma vaxtının təyini və HEP testi istifadə edilə bilər. Varfarinin qəbulunun dayandırılmasından 4 gün sonra bütün laboratoriya parametrləri (o cümlədən protrombin vaxtı, AQTV, Xa amilinin inhibəsi və ETP aktivliyi) yalnız rivaroksabanın təsirini əks etdirir.

Keçid dövründə varfarinin farmakodinamik təsirlərini araşdırmaq lazımdırsa, rivaroksabanın Ctrough-da BNN dəyəri (rivaroksabanın ilk dozasını qəbul etdikdən 24 saat sonra) istifadə edilə bilər, çünki bu zaman rivaroksabanın praktiki olaraq bu göstəriciyə heç bir təsiri yoxdur. Varfarin və rivaroksaban arasında heç bir farmakokinetik qarşılıqlı təsir bildirilməmişdir.

CYP3A4 izoferment induktorları

Rivaroksabanın CYP3A4 və P-gp izofermentinin rifampisin güclü induktoru ilə eyni vaxtda istifadəsi rivaroksabanın farmakodinamik təsirlərinin paralel azalması ilə paralel olaraq AUC-nin orta hesabla təxminən 50% azalmasına səbəb oldu. Rivaroksabanın CYP3A4 izofermentinin digər güclü induktorları (məsələn, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital və ya Dəlikli Dazıotu preparatları) ilə eyni vaxtda istifadəsi də qan plazmasında rivaroksabanın konsentrasiyasının azalmasına səbəb ola bilər. Buna görə də, rivaroksabanın CYP3A4-ün güclü induktorları ilə eyni vaxtda istifadəsindən çəkinmək lazımdır, xüsusən də xəstə tromboz əlamətləri üçün ciddi tibbi nəzarət altında deyilsə.

Digər dərmanlarla eyni vaxtda istifadə

Rivaroksabanın midazolam (CYP3A4 izofermentinin substratı), diqoksin (P-gp substratı), atorvastatin (CYP3A4 P-gp izofermentinin substratı) və ya omeprazol (proton pompası inhibitoru) ilə eyni vaxtda istifadəsi ilə klinik əhəmiyyətli farmakokinetik və ya farmakodinamik qarşılıqlı təsir müşahidə edilməmişdir. Rivaroksaban əsas sitoxrom izoformlarını (məsələn, CYP3A4 izofermentini) inhibə etmir və onları induksiya etmir. Qida ilə klinik cəhətdən əhəmiyyətli qarşılıqlı əlaqə müşahidə edilməmişdir.

Laborator parametrləri

Təsir mexanizmini nəzərə alaraq, rivaroksaban qan laxtalanma göstəricilərinə (protrombin vaxtı, AATE, Hep test) təsir göstərir.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Rivaroksabanın hamilə qadınlarda təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən edilməmişdir. Tədqiqat heyvanlarında əldə edilən məlumatlar, dərmanın farmakoloji təsiri (məsələn, qanaxma formalı ağırlaşmalar) ilə əlaqəli və reproduktiv toksikliyə səbəb olan ana orqanizmi üçün rivaroksabanın açıq toksikliyi göstərdi. İlkin teratogen potensial aşkar edilməmişdir.

Mümkün qanaxma riski və plasentadan keçmə qabiliyyətinə görə, rivaroksaban hamiləlik dövründə əks göstərişdir. Reproduktiv qabiliyyəti qorunan qadınlar rivaroksaban ilə müalicə zamanı effektiv kontrasepsiya üsullarından istifadə etməlidirlər.

Laktasiya

Rivaroksabanın insan ana südünə daxil olması barədə məlumat yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlardan əldə edilən farmakodinamik məlumatlar rivaroksabanın ana südünə nüfuz etdiyini göstərir. Rivaroksiya preparatı ana südü ilə qidalanma zamanı əks göstərişdir. Ya ana südü ilə

qidalandırmanı dayandırmaq, ya da Rivaroksiya ilə müalicəni dayandırmaq barədə qərar qəbul etmək lazımdır.

Fertillik

İnsanlarda məhsuldarlığı qiymətləndirmək üçün rivaroksabanın xüsusi tədqiqatları aparılmamışdır. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, rivaroksabanın erkək və dişi siçovullarda məhsuldarlığa heç bir təsiri yoxdur.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinə təsir

Rivaroksiya preparatı nəqliyyat vasitələrini idarə etmək və mexanizmlərlə işləmək qabiliyyətinə praktiki olaraq təsir göstərmir. Rivaroksabandan istifadə edərkən huşunu itirmə (tezliyi: nadir hallarda) və başgicəllənmə (tezliyi: tez-tez) nəqliyyat vasitələrini və ya digər mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinə təsir göstərə bilər. Bu əlavə reaksiyalarla qarşılaşan xəstələr nəqliyyat vasitələri və ya digər mexanizmləri idarə etməməlidirlər.

İstifadə qaydası və dozalar

Dozalama rejimi

Qapaqsız atrial fibrilasiyası olan xəstələrdə insult və sistemik tromboemboliyanın profilaktikası.

Tövsiyə olunan doza gündə bir dəfə 20 mq təşkil edir ki, bu da tövsiyə olunan maksimal dozadır.

Müalicə müddəti

Rivaroksabanla terapiya uzunmüddətli olmalıdır, o şərtlə ki, insult və sistemik tromboemboliyanın qarşısının alınmasının faydası qanaxma riskindən üstün olsun.

Dərman qəbul etməyi unudulduğu zaman hərəkətlər

Növbəti doza qəbulu buraxılmışsa, xəstə dərhal Rivaroksiya dərmanının bir tabletini qəbul etməli və ertəsi gün tövsiyə olunan rejimə əsasən dərmanı müntəzəm olaraq qəbul etməyə davam etməlidir (gündə bir dəfə).

Əvvəllər buraxılmış dozanı kompensasiya etmək üçün dozanı ikiqat artırmayın.

DVT və AATE müalicəsi və DVT və AATE residivlərinin profilaktikası

Kəskin DVT və ya AATE müalicəsində tövsiyə olunan başlanğıc doza ilk 3 həftə ərzində gündə iki dəfə 15 mq, ardınca müalicənin davam etdirilməsi və DVT və AATE-nin residivləşməsinin profilaktikası üçün gündə bir dəfə 20 mq-a keçidlə tövsiyə olunur.

Əhəmiyyətli, lakin qısamüddətli risk faktorlarının (məsələn, sonuncu ciddi cərrahi əməliyyat və ya travma) səbəb olduğu DVT və ya AATE olan xəstələrdə qısamüddətli terapiya (ən azı 3 ay) nəzərdə tutulmalıdır.

Əhəmiyyətli, qısamüddətli risk faktorları ilə əlaqəli olmayan induksiya edilmiş DVT və ya AATE olan xəstələrdə, səbəbsiz DVT və ya AATE olan xəstələrdə və ya anamnezində residivləşən DVT və AATE olan xəstələrdə daha uzunmüddətli terapiya nəzərdən keçirilməlidir.

Residivləşən DVT və AATE-nin uzunmüddətli profilaktikası üçün göstərişlər olduqda (DVT və ya AATE üçün ən azı 6 aylıq terapiya başa çatdıqdan sonra) tövsiyə olunan doza gündə bir dəfə 10 mq təşkil edir.

DVT və AATE residivləşməsi riski yüksək olan xəstələrdə, məsələn, mürəkkəbləşmiş əlavə xəstəlikləri və ya Rivaroksiyanın gündə bir dəfə 10 mq dozada uzunmüddətli profilaktikası zamanı yaranan DVT və ya AATE residivləşməsində xəstələr gündə bir dəfə 20 mq Rivaroksiya qəbulu nəzərə alınmalıdır.

Müalicənin müddəti və doza seçimi müalicənin faydasının qanaxma riskinə nisbətən diqqətlə qiymətləndirdikdən sonra fərdi olaraq təyin etmək lazımdır.

	Davamiyyət	Qəbul sxemi	Ümumi gündəlik doza
DVT və AATE residivlərinin müalicəsi və profilaktikası	1-21 gün	15 mq gündə iki dəfə	30 mq
	22-ci gündən etibarən	20 mq gündə bir dəfə	20 mq

DVT və AATE residivlərinin profilaktikası	Ən azı 6 aylıq DVT və ya AATE terapiyası başa çatdıqdan sonra	10 mq gündə bir dəfə və ya 20 mq gündə bir dəfə	10 mq və ya 20 mq
---	---	---	-------------------

Dərman qəbulu unudulduğu zaman

Gündə iki dəfə 15 mq qəbul zamanı (1-21-ci günlər) bir doza buraxılıbsa, xəstə gündəlik 30 mq dozanın qəbul edilməsini təmin etmək üçün dərhal Rivaroksiya qəbul etməlidir. Bu vəziyyətdə, eyni anda iki 15 mq tabletqəbul edə bilərsiniz. Növbəti gün xəstəyə tövsiyə edildiyi kimi gündə iki dəfə 15 mq dozada müntəzəm qəbulu davam etdirmək tövsiyə olunur.

Gündə bir dəfə təyin edilmiş dozanın qəbulu unudulubsa, xəstə dərhal Rivaroksiya tabletini qəbul etməliVə Növbəti gün tövsiyə olunduğu kimi gündə bir dəfə qəbul etməklə davam etməlidir. Əvvəllər buraxılmış dozanı kompensasiya etmək üçün dozanı ikiqat artırmayın.

K vitamini antaqonistləri (KVA) ilə terapiyadan Rivaroksiya ilə terapiyaya keçid

İnsult və sistemativ tromboemboliyanın profilaktikasına uyğun olaraq müalicə alan xəstələrdə KVA ilə müalicə dayandırılmalı və Rivaroksiya ilə müalicəyə beynəlxalq normallaşdırılmış nisbət (BNN) $BNN \leq 3,0$ olan halda başlanılmalıdır. DVT və AATE və ya insult və sistemativ tromboemboliyanın profilaktikası üçün $BNN \leq 2,5$ olduğu halda, KVA ilə müalicə dayandırılmalı və Rivaroksiya dərmanı ilə müalicəyə başlanılmalıdır. Xəstələrdə KVA terapiyasından Rivaroksiya ilə müalicəyə keçdikdə, Rivaroksiya qəbul etdikdən sonra BNN dəyərləri səhvən yüksək qiymətləndiriləcəkdir. BNN Rivaroksiyanın antikoagulyant fəaliyyətini təyin etmək üçün uyğun deyil və buna görə də bu məqsədlə istifadə edilməməlidir.

Rivaroksiya dərmanı ilə terapiyadan KVA ilə terapiyaya keçid

Rivaroksiya dərmanı ilə terapiyadan KVA ilə terapiyaya keçid zamanı qeyri-kafi antikoagulyant təsir ehtimalı vardır. Bu baxımdan, alternativ antikoagulyantların köməyi ilə belə bir keçid zamanı davamlı kifayət qədər antikoagulyant təsirini təmin etmək lazımdır. Qeyd etmək lazımdır ki, Rivaroksiya ilə terapiyadan KVA terapiyasına keçdikdə, Rivaroksiya BNN dəyərini artırma bilər.

Rivaroksiya terapiyasından KVA terapiyasına keçən xəstələrdə sonuncu BNN dəyəri $> 2,0$ olana qədər davamlı olaraq qəbul edilməlidir. Keçid dövrünün ilk iki günündə KVA standart dozalarda istifadə edilməli, sonradan KVA-nın dozası BNN dəyərində uyğunlaşdırılmalıdır. Bu dövrdə xəstələr həm Rivaroksiya, həm də KVA qəbul etdikləri üçün BNN 24 saatdan gec olmayaraq qiymətləndirilməlidir (ilk dozadan sonra, lakin Rivaroksiyanın növbəti dozəsindən əvvəl). Beləliklə, Rivaroksiya dərmanının istifadəsini dayandırdıqdan sonra, KVA-nın terapevtik təsirinin etibarlı qiymətləndirilməsi kimi BNN-nin təyin edilməsi, Rivaroksiya dərmanının son tətbiqindən 24 saatdan gec olmayaraq istifadə edilə bilər (bax. 4.5. və 5.2.).

Parenteral antikoagulyantlarla terapiyadan Rivaroksiya ilə terapiyaya keçid

Parenteral antikoagulyantlar qəbul edən xəstələr üçün Rivaroksiya preparatının istifadəsinə preparatın növbəti planlaşdırılmış parenteral yeridilməsindən (məsələn, aşağı molekulyar heparin) və ya preparatın davamlı parenteral yeridilməsinin (məsələn, fraksiyalaşdırılmamış heparinin venadaxili yeridilməsi) dayandırılmasından 0-2 saat əvvəl başlamalıdır.

Rivaroksiya ilə terapiyadan parenteral antikoagulyantlarla terapiyaya keçid

Rivaroksiya preparatının qəbulu dayandırılmalı və parenteral antikoagulyantın ilk dozası Rivaroksiyanın növbəti dozası qəbul edilməli olduğu vaxt aparılmalıdır.

Xüsusi xəstə qrupları

Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələr

Mövcud məhdud klinik məlumatlar ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə KK 15-29 ml/dəq) rivaroksabanın konsentrasiyasının əhəmiyyətli dərəcədə artdığını nümayiş etdirir. Bu kateqoriyalı xəstələrin müalicəsi üçün Rivaroksiya dərmanı ehtiyatla istifadə edilməlidir. KK < 15 ml/dəq olan xəstələrdə rivaroksabanın istifadəsi əks göstərişdir.

Orta (KK 30-49 ml/dəq) və ya ağır dərəcədə (KK 15-29 ml/dəq) böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə aşağıdakı dozalar tövsiyə olunur:

Rivaroksiya qapaqsız atrial fibrillyasiyası olan xəstələrdə insult və sistemli tromboemboliyanın profilaktikası üçün təyin edilərkən tövsiyə olunan doza gündə bir dəfə 15 mq təşkil edir. Rivaroksiya

DVT və ya AATE residivlərinin müalicəsi və profilaktikası məqsədilə təyin edildikdə, gündəlik doza ilk 3 həfətə ərzində 15 mq gündə iki dəfə təşkil edir. Sonradan, tövsiyə olunan dozaları xəstədə qiymətləndirilmiş qanaxma riskinin DVT və AATE residivlərinin riskindən yüksək olarsa, gündə bir dəfə 20 mq-dan gündə bir dəfə 15 mq-a qədər azaldılması nəzərdən keçirilməlidir. Rivaroksiya 15 mq-ın istifadəsi üçün tövsiyələr farmakokinetik modelləşdirməyə əsaslanır və klinik sınaqlarda öyrənilməmişdir.

Rivaroksiya dərmanını 10 mq dozada istifadə edərkən, dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Yüngül böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (KK 50-80 ml/dəq) dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələr

Rivaroksiya dərmanı, klinik cəhətdən əhəmiyyətli qanaxma riskinə səbəb olan koagulopatiya ilə davam edən qaraciyər xəstəliyi olan xəstələrdə, o cümlədən, qaraciyər sirrozu və Çayld-Pyu təsnifatına uyğun olaraq B və C sinif qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələrdə əks göstətişdir.

Yaşlı xəstələr

Yaşdan asılı olaraq dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Yaş artdıqca qanaxma riski artır.

Bədən kütləsi

Bədən çəkisindən asılı olaraq dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Cins

Cinsdən asılı olaraq dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Uşaqlar və yeniyetmələr

Uşaqlarda və 18 yaşdan kiçik yeniyetmələrdə istifadənin təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən edilməmişdir. Məlumat yoxdur. Beləliklə, Rivaroksiya dərmanı 18 yaşdan kiçik uşaqlarda və yeniyetmələrdə istifadə üçün əks göstətişdir.

Kardioversiya

Rivaroksiya ilə müalicəyə kardioversiya tələb oluna bilən xəstələrdə başlamaq və ya davam etdirmək olar.

Əvvəllər antikoagulyant terapiya almamış xəstələrdə transezofageal exokardioqrafiya (TEE) tərəfindən idarə olunan kardioversiya üçün adekvat antikoagulyasiyanı təmin etmək üçün Rivaroksiya ilə müalicə kardioversiyadan ən azı 4 saat əvvəl başlamalıdır. Kardioversiyadan əvvəl xəstələr Rivaroksiyadan tövsiyə olunduğu kimi istifadə etdiklərini təsdiq etməlidirlər. Müalicənin başlanması və müddəti ilə bağlı qərarlar kardioversiya keçirən xəstələrdə antikoagulyant terapiya üçün mövcud tövsiyələr əsasında qəbul edilməlidir.

Stentləmə ilə dərialtı koronar müdaxilə (DKM) keçirmiş qapaqsız atrial fibrillyasiyası olan xəstələr

P2Y₁₂ reseptor inhibitoru ilə birlikdə gündə bir dəfə 15 mq (və ya orta dərəcədə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə gündə bir dəfə 10 mq rivaroksabanın (KK 30-49 ml/dəq)) rivaroksabanın azaldılmış dozası ilə bağlı məhdud təcrübə mövcuddur.

Daxilə qəbul zamanı antikoagulyant terapiyaya ehtiyacı olan qapaqsız atrial fibrilliyası olan xəstələrdə stentləmə ilə DKM-dən sonra bu rejimin maksimum 12 ay davam etdirilməsi tövsiyə olunur.

İstifadə qaydası

Daxilə. 15 mq və 20 mq örtüklü tabletlər yemək vaxtıqəbul edilməlidir.

Xəstə tableti bütöv şəkildə uda bilmirsə, Rivaroksiya tabletini qəbul etməzdən əvvəl əzmək və ya su yaxud maye qida ilə, məsələn, alma püresi ilə qarışdırmaq olar. Rivaroksiya dərmanının əzilmiş tableti, zondun mədədə düzgün mövqeyini təsdiqlədikdən sonra mədə zonu vasitəsilə tətbiq oluna bilər. Əzilmiş tablet mədə zonu vasitəsilə az miqdarda su ilə yeridilməlidir, bundan sonra zond su ilə yuyulmalıdır.

Əlavə təsirlər

Təhlükəsizlik profilinin xülasəsi

Rivaroksabanın təhlükəsizliyi rivaroksabanla müalicə olunan 53103 xəstənin iştirak etdiyi III fazalı 13 tədqiqatda qiymətləndirilmişdir (Cədvəl 7-yə bax).

Cədvəl 7. III faza sınaqlarında tədqiq edilən xəstələrin sayı, ümumi gündəlik dərman dozası və müalicənin maksimum müddəti

İstifadəsinə göstəriş	Xəstələrin sayı*	Gündəlik doza	Maksimum müalicə müddəti
Bud və ya diz protezləşmə əməliyyatı keçirən yetkin xəstələrdə venoz tromboembolizmin (VTE) profilaktikası	6 097	10 mq	39 gün
Qeyri-cərrahi xəstələrdə VTE-nin profilaktikası	3 997	10 mq	39 gün
DVT, AATE və residivlərin profilaktikası	6 790	1-21gün: 30 mq 22 gün və artıq: 20 mq Sonra \geq 6 ay: 10 mq və ya 20 mq	21 ay
Qapaqsız atrial fibrillyasiyası olan xəstələrdə insult və sistem emboliyasının profilaktikası	7 750	20 mq	41 ay
Kəskin koronar sindromdan (KKS) sonra xəstələrdə aterotrombotik hadisələrin qarşısının alınması	10 225	Müvafiq olaraq 5 mq və ya 10 mq, AST və ya AST+ klopidogrel və ya tiklopidin ilə birgə müalicə	31 ay
Ürəyin işemik xəstəliyi/periferik arteriya xəstəliyi olan xəstələrdə aterotrombotik hadisələrin qarşısının alınması	18 244	AST ilə eyni vaxtda istifadə edildikdə 5 mq / monoterapiya ilə 10 mq	47 ay

* Xəstələr ən azı bir doza rivaroksaban qəbul etdilər

Rivaroksaban qəbul edən xəstələrdə ən tez-tez bildirilən əlavə təsirlər qanaxmalar olmuşdur (Cədvəl 8). Ən tez-tez qeydə alınan qanaxma halları burun qanaxması (4,5%) və mədə-bağırsaq traktından qanaxma (3,8%) olmuşdur.

Cədvəl 8. Tamamlanmış III faza sınaqlarında rivaroksaban ilə müalicə olunan xəstələrdə qanaxmanın yaranma tezliyi * və anemiya

İstifadəyə göstəriş	Qanaxma	Anemiya
Bud və ya diz protezləşdirilməsi üzrə planlı əməliyyat keçirmiş yetkin xəstələrdə VTE-nin profilaktikası	6,8% xəstələr	5,9% xəstələr
Qeyri-cərrahi xəstələrdə VTE-nin profilaktikası	12,6% xəstələr	2,1% xəstələr
DVT, AATE və residivlərin profilaktikası	23% xəstələr	1,6% xəstələr
Qapaqsız atrial fibrillyasiyası olan xəstələrdə insult və sistem emboliyasının profilaktikası	100 xəstə ilinə 28	100 xəstə ilinə 2,5
Aortokoronar şuntlamadan (AKŞ) sonra xəstələrdə aterotrombotik hadisələrin profilaktikası	100 xəstə ilinə 22	100 xəstə ilinə 1,4
ÜİX/PAX olan xəstələrdə aterotrombotik hadisələrin profilaktikası	100 xəstə ilinə 6,7	100 xəstə ilinə 0,15**

*Rivaroksabandan istifadə edilən bütün tədqiqatlarda qanaxma halları haqqında bütün məlumat toplanmış, qeydə alınmış və təhlil edilmişdir.

**COMPASS tədqiqatında anemiya hallarının yaranma tezliyi aşağı idi, çünki o, əlavə təsirlər haqqında məlumat toplamaq üçün seçmə üsullu yanaşmadan istifadə edilirdi.

Əlavə təsirlərin cədvəlli xülasəsi

Rivaroksaban ilə bildirilən əlavə təsirlərin tezliyi orqan sistemi sinfinə (MedDRA-da) və tezliyə görə aşağıdakı Cədvəl 9-da göstərilmişdir. Aşağıda sadalanan əlavə təsirlərin tezliyi (Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının təsnifatı): çox tez-tez ($\geq 1/10$), tez-tez ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nadir hallarda ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), bəzən ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), çox nadir ($< 1/10000$), tezliyi məlum deyil (mövcud məlumatlardan təxmin etmək mümkün deyil).

Cədvəl 9. III fazanın klinik sınaqlarında**** və ya qeydiyyatdan sonrakı istifadə dövründə istifadədə xəstələrdə qeydə alınmış əlavə təsirlər

Tez-tez	Nadir hallar	Bəzən	Çox nadir hallar	Tezliyi məlum deyil
Qan və limfa sistemi tərəfindən pozuntular				
Anemiya (müvafiq laboratoriya parametrləri daxil olmaqla)	Trombositoz (trombositlərin sayının artması daxil olmaqla)*, trombositopeniya	-	-	-
İmmunitet sistemi tərəfindən pozuntular				
-	Allergik reaksiya, allergik dermatit, angionevrotik ödem və allergik ödem	-	Anafilaktik reaksiyalar, o cümlədən, anafilaktik şok	-
Sinir sistemi tərəfindən pozuntular				
Başgicəllənmə, baş ağrısı	Beyindaxili və kəllədaxili qanaxma, bayılma	-	-	-
Görmə orqanı tərəfindən pozuntular				
Gözə qansızma (gözün konyunktivası daxil olmaqla)	-	-	-	-
Ürək tərəfindən pozuntular				
-	Taxikardiya	-	-	-
Damarlar tərəfindən pozuntular				
Arterial hipotenziya, hematoma	-	-	-	-
Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və divararalığı tərəfindən pozuntular				
Burun qanaxması, öskürəklə qan gəlmə	-	-	-	-
Mədə-bağırsaq traktı tərəfindən pozuntular				
Dış ətindən qanaxma, mədə-bağırsaq traktından qanaxma (rektal qanaxma daxil olmaqla), qarnın aşağı və ya yuxarı hissəsində ağrı, dispepsiya, ürəkbulanma, qəbizlik*, ishal, qusma*	Ağzın selikli qişasının quruluğu	-	-	-
Qaraciyər və öd yolları tərəfindən pozuntular				
Qan plazmasında transaminazların aktivliyinin artması	Qaraciyər funksiyasının pozulması, qanın plazmasında bilirubin konsentrasiyasının artması, qanın plazmasında qələvi fosfatazanın aktivliyinin artması*, qanın plazmasında qamma-qlutamiltransferazasını (QQT)* konsentrasiyasının artması	Sarılıq, birləşmiş olunmuş bilirubin konsentrasiyasının artması (alanin aminotransferaza (ALT) aktivliyinin eyni vaxtda artması və ya onsuz), xolestaz, hepatit (hepatosellulyar yoluxma daxil olmaqla)	-	-
Dərinin və dərialtı toxumalarda pozuntular				
Qaşınma (nadir)	Övrə	-	Stivens-Conson	-

hallarda ümumiləşdirilmiş qaşınma halları daxil olmaqla), dəri səpgisi, ekximoz, dəri və dərialtı qansızma			sindromu/zəhərli epidermal nekroliz, DRESS sindromu	
Skelet-əzələ sistemi və birləşdirici toxumalarda pozuntular				
Ətraflarda ağrı *	Hemartroz	Əzələyə qanaxma	-	Kompartiment-qanaxma nəticəli sindrom
Böyrək və sidik yollarında pozuntular				
Sidik yollarından qanaxma (hematuriya və menorragiya daxil olmaqla**), böyrək funksiyasının pozulması (o cümlədən qan plazmasında kreatinin və sidik cövhəri konsentrasiyasının artması)	-	-	-	Böyrək çatışmazlığı/ böyrək hipoperfuziyasının yaranması üçün kifayət olan qanaxma fonunda kəskin böyrək çatışmazlığı
İnyeksiya yerində pozuntular və ümumi narahatlıqlar				
Qızdırma*, periferik ödem, ümumi enerji itkisi (o cümlədən yorğunluq və asteniya)	Özünü pis hiss etmə (ümumi halsızlıq daxil olmaqla)	Yerli ödem *	-	-
Laborator və instrumental məlumatlar				
-	Qan plazmasında laktat dehidrogenazının (LDG)*, lipazanın*, amilazanın* aktivliyinin artması	-	-	-
Travmalar, intoksikasiya və manipulyasiyanın ağırlaşmaları				
Əməliyyatdan sonrakı qanaxma (əməliyyatdan sonrakı anemiya və yara qanaxmaları daxil olmaqla), qañçırılar, yara möhtəviyyətinin olması *	-	Damarın psevdovanevrizması***	-	-

* bud və ya dizin protezləşdirilməsi üçün planlı cərrahi əməliyyatı keçirilmiş yetkin xəstələrdə VTE-nin profilaktikası müşahidə olunurdu

**DVT, AATE müalicəsində və DVT/AATE-nin residivləşmə praktikasında müşahidə olunurdu; 55 yaşdan aşağı qadınlarda: çox tez-tez

***AKŞ prosedurundan sonra xəstələrdə aterotrombotik hadisələrin profilaktikası zamanı nadir hallarda müşahidə olunurdu

****əlavə təsirlər haqqında məlumat toplamaq üçün əvvəlcədən müəyyən edilmiş seçmə yanaşma tətbiq edilirdi. Əlavə təsirlərin tezliyi artmadığı və yeni əlavə təsirlər qeyd edilmədiyini üçün COMPASS tədqiqatının məlumatları bu cədvəldə göstərilən əlavə təsirlərin tezliyinin hesablanmasına daxil edilməmişdir.

Seçilmiş əlavə təsirlərin təsviri

Rivaroksabanın farmakoloji təsir mexanizminə görə istifadəsi post-hemorragik anemiyaya səbəb ola biləcək hər hansı lokalizasiyanın gizli və ya aşkar qanaxma riskinin artması ilə əlaqələndirilə bilər. Əlamətlər, simptomlar və ağırlıq dərəcəsi (ölüm daxil olmaqla) qanaxmanın və ya anemiyanın yerindən və şiddətindən/miqyasından asılı olaraq fərqlənəcək. Klinik tədqiqatlarda selikli qişalardan qanaxma (burun, diş ət, mədə-bağırsaq traktından, sidik yollarından, o cümlədən anormal vaginal qanaxma və ya ağır menstrual qanaxma) və anemiyanın KVA ilə müalicə ilə müqayisədə rivaroksabanın uzun müddət istifadəsi ilə baş vermə ehtimalı daha yüksək olmuşdur. Buna görə də, gizli qanaxmanın diaqnostikası və açıq qanaxmanın klinik əhəmiyyətinin kəmiyyətini müəyyən etmək üçün lazımi klinik müşahidədən əlavə, lazım olduqda hemoglobin/hematokrit səviyyəli laborator tədqiqatlar da vacib ola bilər. Müəyyən xəstə qruplarında, məsələn, nəzarətsiz ağır hipertenzivalı xəstələrdə və/və ya hemostaza təsir edən paralel olaraq müalicə alan xəstələrdə qanaxma riski daha yüksək ola bilər. Menstrual qanaxmanın müddətinin uzanması və/və ya artması mümkündür. Hemorragik ağırlaşmalar zəiflik, solğunluq, başgicəllənmə, baş ağrısı və ya səbəbsiz ödem, nəfəs darlığı və naməlum etiologiyalı şok kimi simptomlarla özünü göstərə bilər. Bəzi hallarda anemiyanın nəticələri sinə ağrısı və ya stenokardiya kimi ürəyin işemiyasının simptomları idi. Rivaroksaban ilə hipoperfuziya nəticəsində yaranan kompartman sindromu və böyrək çatışmazlığı kimi ağır qanaxma ilə bağlı ağırlaşmalar bildirilmişdir. Buna görə də, antikoagulyant terapiya alan bütün xəstələrin vəziyyətini qiymətləndirərkən qanaxma riskinin yaranması nəzərə alınmalıdır.

Doza həddinin aşılması

Rivaroksabanın 1960 mq-a qədər dozada istifadəsi ilə nadir hallarda doza həddinin aşılmasının baş verməsi halları bildirilmişdir. Doza həddinin aşılması halında xəstə qanaxmanın ağırlaşmaları və ya digər əlavə təsirlər üçün diqqətlə müşahidə edilməlidir ("Qanaxmanın idarə edilməsi" bölməsinə baxın). Dərmanın məhdud sorulması ilə əlaqədar olaraq, 50 mq və daha yüksək olan rivaroksabanın artıq terapevtik dozalarından istifadə edərək qan plazmasında dərmanın orta təsirinin daha da artması olmadan konsentrasiya platosunun formalaşması gözlənilir.

Rivaroksabanın farmakodinamik təsirlərinə qarşı xüsusi antidot yoxdur.

Rivaroksiya ilə doza həddi aşıldıqda dərmanın sorulmasını azaltmaq üçün aktivləşdirilmiş kömür istifadə edilə bilər.

Qanaxmanın müalicəsi

Rivaroksaban qəbul edən xəstədə qanaxma ağırlaşması varsa, preparatın növbəti dozası təxirə salınmalı və ya zəruri hallarda bu dərmanla müalicə tamamilə dayandırılmalıdır. Rivaroksabanın yarımxaricəmə dövrü ($T_{1/2}$) təxminən 5-13 saatdır. Müalicə qanaxmanın ağırlığından və baş verdiyi yerindən asılı olaraq fərdi şəkildə aparılmalıdır. Lazım gələrsə, mexaniki kompressiya (məsələn, ağır burun qanaxmaları zamanı), qanaxmanın davam etdirilməsinə nəzarətdə saxlamaq üçün prosedurlardan istifadə edərək cərrahi hemostaz, infuzioloji terapiya və hemodinamik dəstək, qan dərman vasitələrinin istifadəsi (eritrosit kütləsi və ya anemiyadan və ya koagulopatiyadan asılı olaraq təzə dondurulmuş plazma) və ya trombosit kütləsi kimi müvafiq simptomatik müalicə aparıla bilər.

Yuxarıda göstərilən tədbirlərdən istifadə edərək qanaxmaya nəzarət etmək mümkün olmadıqda, Xa faktoru inhibitorlarını rivaroksabanın farmakodinamik təsirinə antaqonist təsir göstərən zərərsizləşdirici xüsusi bir dərmanın və ya əks təsir göstərən spesifik neytrallaşdırıcı prokoagulyant dərmanın, protrombin kompleksi konsentratının (PKK), aktivləşdirilmiş protrombin kompleksi konsentratının və ya rekombinant VIIa (r-FVIIa) faktorunun fəaliyyəti nəzərdən keçirməlisiniz. Bununla belə, hazırda rivaroksaban qəbul edən xəstələrdə bu dərmanların tətbiqi ilə bağlı təcrübə çox məhduddur. Bu tövsiyə həm də məhdud klinikayaqədərki məlumatlara əsaslanır. Qanaxmanın intensivliyindən asılı olaraq, rekombinant VIIa faktorunun dozasının yenidən tətbiqi və titrlənməsinə diqqət yetirilməlidir. Geniş qanaxma hallarında hematoloqa müraciət etmək tövsiyə olunur. Protamin sulfat və K vitamininin rivaroksabanın antikoagulyant fəaliyyətinə təsir etməyəcəyi ehtimal edilir.

Rivaroksaban qəbul edən xəstələrdə traneksam turşusu ilə məhdud sayda və aminokapron turşusu və aprotinin ilə ümumiyyətlə təcrübə yoxdur. Rivaroksaban qəbul edən xəstələrdə desmopressinin

sistemli hemostatik istifadəsi ilə bağlı heç bir elmi əsaslandırma və ya təcrübə yoxdur. Qanın plazma zülallarına yüksək səviyyədə bağlanması nəzərə alaraq, rivaroksaban dializ yolu ilə xaric olunmur.

Buraxılış forması

14 örtüklü tablet blisterdə.

2 təyinat təqvimli blister istifadə üzrə təlimatla birlikdə karton qutuda qablaşdırılır.

Saxlama şəraiti

25°C-dən yüksək olmayan temperaturda, orijinal blisterdə saxlamaq lazımdır

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı/Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

KRKA, d.d., Novo mesto, Sloveniya.

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveniya

Azərbaycanda nümayəndəlik

Xocalı prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.