«MA'QULLANGAN»
O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi "Dori vositalari, tibbiy buyumlar va tibbiy texnika ekspertizasi va standartlashtirish davlat markazi" DUK
«18» 05 2023 yil. № 11

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА
БЕЛИКСОН

Препаратнинг савдо нома: Беликсон
Таъсир этувчи модда (ХПН): ривароксабан
Дори шакли: пленка қобиқ билан қопланган таблеткалар
Таркиби:
1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:
фаол модда: ривароксабан 15 мг, 20 мг;
ёрдамчи моддалар: лактоза моногидрати, микрокристалл целлюлоза (102), натрий лаурилсульфати, кроскармеллоза натрий, гидролксипропил метилцеллюлоза, магний стеарати, тозаланган сув.
Қобиқ: Гидролксипропил Метилцеллюлоза, ПЕГ-600, Тальк, Темир III оксиди. Титан диоксиди, Изопропил спиртт, Метилен хлориди.
Таърифи:
15 мг доза учун: қизил рангли, думалоқ шакилли, икки томонлама қаварик, пленка қобиқ билан қопланган, бир томонида "15" гравировкали ва бошқа томони силлиқ таблеткалар.
25 мг доза учун: туқ қизил рангли, думалоқ шакилли, икки томонлама қаварик, пленка қобиқ билан қопланган, бир томонида "20" гравировкали ва бошқа томони силлиқ таблеткалар.
Фармакотерапевтик гурузи: Антикоагулянт.
АТХ коди: B01AF01

Фармакологик хусусиятлари
Фармакодинамикаси
Таъсир механизмия: Ривароксабан – перорал қабул қилинганда юқори биокираолишга эга бўлган Ха омилигнинг юқори селектив бевосита омили. Ха омилининг ингибиция қилинши қоннинг ивиши каскадининг ички ва ташқи йўлларини узади, бу тромб хосил бўлишини хам, тромб шакилланишини хам бостирилишига олиб келади. Ривароксабан тромбини (фаоллантирилган II омил) ингибиция қилмайди ва тромбоцитларга таъсир қилмайди.
Фармакодинамик самаралари:
Одамлардаги текширишлар Ха омили фаоллигини дозага боғлиқ бостирилиши мавжудлигини кўрсатган. Ривароксабан протромбин вақтига дозага боғлиқ т аъсир кўрсатади ва агар тахлил учун Neoplastin® реагент ишлатилса, плазмадаги концентрацияси билан яхши корреляция қилади (r=0,98). Бошқа реагентлар ишлатилганда натижалар фарқ қилиши мумкин.
Асбобларнинг кўрсатилшарини секундларда олиш керак, чунки фақат кумаринлар учун калибрланган ва валидацияланган ХНН (халқаро нормаллаштирилган нисбат), башқа антикоагулянтлар учун қўлланиши мумкин эмас.
Чуқур веналар тромбози (ЧВТ) ва ўпка артериясининг тромбоэмболиясини даволаш (ЎАТЭ), шунингдек такрорий ЧВТ ва ЎҚТЭ олдини олиш учун, риваросабан қабул қилаётган пациентларда, таблетка қабул қилгандан кейин 2-4 соат ўтгач (яъни максиал самара вақтида, протромбин вақтининг (Neoplastin®) 5/95 перцентилари суткада икки марта 15 мг дозада ривароксабан учун 17 дан 32 секундгача ва суткада бир марта 20 мг дозада ривароксабан учун мувофиқ 15 дан 30 секундгача ўзгаради. Таблетка қабул қилгандан кейин 8-16 соат бўсаға даражасида суткада икки марта ривароксабан учун 5-95

перцентиллар 14 дан 24 секундгача ва суткада бир марта 20 мг ривароксабан учун таблетка қабул қилгандан кейин 18-30 соат ўтгач, мувофиқ 13 дан 20 секундгача ўзгаради.
Инсульт ва тизимли эмболиянинг олдини олиш учун ривароксабан қабул қилаётган, бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси (БФ) пациентларда, протромбин вақтининг (Neoplastin®) 5/95 перцентилари суткада бир марта 20 мг таблетка қабул қилгандан кейин 1-4 соат ўтгач (яъни максимал самара вақтида, протромбин вақтининг (Neoplastin®) 5/95 перцентиллари 14 дан 40 секундгача, ўртача буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда суткада 15 мг таблеткада -12 дан 26 секундгача ўзгаради.
Минимал концентрацияда (таблетка қабул қилгандан кейин 16-36 соат) суткада бир марта 20 мг доза учун 5/95 перцентиллар 12 дан 26 секундгача, ўртача буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда суткада бир марта 15 мг доза учун - 12 дан 26 секундгача ўзгаради.
Ривароксабан шунингдек дозага боғлиқ фаоллашририлган қисман тромбопластин вақтини (ФЧТВ) ва HepTest® натижасини хам оширади ва бироқ натижада бу параметрларни, ривароксабаннинг фармакодинамик самараларини бахолаш учун ишлатиш тавсия этилмайди. Ривароксабан билан даволаш даврида қоннинг ивиш параметрларини оддий мониторингини ўтказишнинг зарурати йўқ. Лекин клиник кўрсатмалар бўлганда, қондаги ривароксабаннинг даражасини, Ха омилининг ингибиция қилинишини бахолашнинг калибрланган миқдолрий усуллари ёрдамида аниқлаш мумкин.

Клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги

Бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентларда инсульт ва тизимли эмболиянинг олдини олиш

Ривароксабиннинг клиник синовларининг дастури, бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси (БФ) бўлган пациентларда инсульт ва тизимли эмболиянинг олдини олишда, ривароксабаннинг самарадорлигини намойиш қилиш учун ишлаб чиқилган эди. Асосий, икки томонлама яширин текширишда ROCKET AF (14 264 пациентлар) пациентлар суткада бир марта 20 мг ривароксабан (креатининг клиренси 30-49 мл/минутда суткала бир марта 15 мг) ёки мақсадли 2,5 ХНН (терапевтик доираси 30-49) билан варфарин олганлар. Даволашнинг ўртача давомийлиги 19 ойни, даволашнинг умумий давомийлиги – 41 ойни ташкил қилган. 34,9% пациентлар ацетилсалицил кислотасини ва 11,4% - III синф антиаритмик препаратларни, амиодаронни хам қўшиб, қабул қилганлар.
Ривароксабан билан даволаш, варфарин билан даволаш билан солиштирганда инсультлар ва тизимли эмболиянинг нисбий хавфини 21% га пасайишига олиб келган. Шунингдек инсульт, МНТ дан ташқари тизимли эмболия ва томирли ўлимни ўз ичига олувчи йиғинди кўрсатгичи пасайган.
Катта ва катта бўлманан клиник ахамиятли қон кетишлар йилига 14,9% холларда кузатилган, бу қиёсий препарат билан даволаш билан солиштирганда клиник ахамиятли фарқ қилган. Ривароксабан билан даволаш фонида, варфарин билан солиштирганда, халокатли қон кетишларнинг нисбий хавфини 50% га, бош суяги ички қон қуйилишларнинг 33% га, хаётий зарур аъзоларга қон қуйилигининг 31% га статистик ишончли пасайиши кузатилган.
III фаза ROCKET AF текширишга қўшимча тромбоэмболик ходисалар ва катта қон кетишларни ўз ичига олган, натижаларни бахолаш марказлаштирилган проспектив, қиёсий бўлмаган, пострегистрацион, ноинтервенцион, очиқ когортли текшириш (XANTUS) ўтказилган.
Клиника амалиётида инсульт ва МНТ дан ташқари тизимли эмболиянинг олдини олиш ткеширишларида клапанга боғлиқ бўлмаган БФ бўлган 6785 пациентлар иштирок этганлар. Инсульт ($CHADS_2$) и қон кетишлар (HAS-BLED) хавфини бахолаш шкалалари бўйича ўртача баллар, XANTUS текширишда 2,0 ни, ROCKET AF текширишда мувофиқ, 3,5 ва 2,8 ни ташкил қилган. Катта қон кетишларнинг тез-тезлиги йилиги 100 пациентга 2,1 ни ташкил қилган. Фатал қон кетишларнинг тез-тезлиги йилиги 100 пациентга 0,2 ни,

бош суяги ички қон кетишлар тез-тезлиги йилиги 100 пациентга 0,8 ни ташкил қилган. Клиника амалиётидаги бу натижалар, бу кўрсатгич бўйича хавфсизликнинг белгиланган ролфилиги мувофиқ келади.

Бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляциясида инсультнинг олдини олиш. Кардиоверсия

Кардиоваскуляр ходисаларни олдини олиш учун, К витмаинининг антагонистлари (КВА) билан танланган дозада (рандомизация 2:1) ривароксабанни қиёслаш учун, бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибриллшяцияси бўлган ва кардиоверсия режалаштирилган 1504 пациентларда (илгари перорал антикоагулянтларни олмаган ва аллақачон улар билан даволанган), натижаларни яширин бахолаш билан проспектив, рандомизация қилинган, очиқ, кўпмпрказли қидирувли (X-VERT) текширишлар ўтказилган.

Применялись стратегии кардиоверсии по результатам Трансэзофагеал ЭхоКГ (ТЭЭ) (бошланғич даволашнинг 1-5 кунлари) ананавий кардиоверсия (бошланғич даволашнинг камида 3 хафтасида) натижалари бўйича кардиоверсия стратегияси қўлланган. Самарадорликнинг асосий кўрсатгичи (инсульт, транзитор ишемик хужум, МНТ ташқари тизимли эмболия, миокард инфаркти ва кардиоваскуляр ўлим) ривароксабан гурухи пациентларнинг 5 (0,5%) (n=978) ва КВА гурухи пациентларнинг 5 (1%) (n=492) аниқланган (ОР 0,50; 95% ДИ 0,15-1,73; барча рандомизация қилинган пациентлдарнинг модификацияланган популяциси). Хавфсизликнинг асосий кўрсатгичи (катта қон кетиши) ривароксабан гурухи пациентларнинг 6 (0,6%) (n=988) ва КВА гурухи пациентларнинг 4 (0,8%) (n=499) аниқланган (ОР 0,76; 95% ДИ 0,21-2,67; хавфсизликни бахолаш популяцияси).

Ушбу қидирувли текшириш кардиоверсия шароитларида пациентларни даволашда ривароксабан ва КВАнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги солиштирарли эканлигини намойиш қилади.

Бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси ва режалаштирилган стентлаш билан тери орқали коронар аралашувли (ТОКА) пациентлар

Бирламчи атеросклероз бўйича стендлаш билан ЧКВ ўтказган, бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси бўлган 2124 пациентларда, ривароксабаннинг хавфсизлигини икки схемаси ва К витаминининг антагонистининг (КВА) бир схемасини қиёслаш мақсадиди рандомизация қилинган, очиқ, кўпмарказли (PIONEER AF-PCI) текширишлар ўтказилган. Пациентлар 12 ой давомида даволаш учун 1:1:1 нисбатида рандомизация қилинган. Анамнезида инсульт ёки транзитор ишемик хужуми бўлган пациентлар текширишга киритилмаган.

1 гурух суткада бир марта 15 мг ривароксабан плюс P2Y12 ингибиторини қабул қилганлар. 2 гуру суткада икки марта 2,5 мг ривароксабан плюс ИАТ (иккиланган антитромботик терапия, яъни 75 мг клопидогрел [ёки муқобил ингибитор P2Y12] плюс паст дозада ацетилсалицил кислота) 1, 6 ёки 12 ой давомида, сўнгра эса 15 мг ривароксабан (креатинин клиренси 30-49 мл/мин бўлган пациентлар суткада 10 мг бир марта) суткада бир марта плюс паст дозада ацетилсалицил кислота олганлар. 3 гурух танланган дозада КВА плюс ИАТ (иккиланган антитромботик терапия, яъни 75 мг клопидогрел [ёки муқобил ингибитор P2Y12] плюс 1, 6 ёки 12 ой давомида ва кейин танланган дозада КВА плюс паст дозада ацетилсалицил кислота олганлар.

Хавфсизликнинг бирламчи охирги нуқтаси – клиник ахамиятли қон кетиши, - 1, 2,ва 3 гурухларда мувофиқ 109 (15,7%), 117 (16,6%) ва 167 (24,0%) пациентларда аниқланган (мувофиқ хавфлар нисбати, ОР 0,59, 95% ишонч интервали, ДИ 0,47-0,76, p 0,001 ва ОР 0,63, 95% ДИ 0,50-0,80, p 0,001). Иккиламчи якуний нуқта (юрак-томир ходисаларнинг йиғиндиси: ўлим, миокард инфаркти (МИ) ёки инсульт) 41 (5,9%), 36 (5,1%) ва 36 (5,2%) мувофиқ 1, 2 ва 3 гурух пациентларда аниқланган. Ривароксабанни қўллашнинг хар бир

схемаси, стендлаш билан ЧКВ ўтказган, бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентларда КВА билан солиштирганда, клиник ахамиятли қон кетишлар тез-тезлигини статистик ахамиятли пасайишини кўрсатган.

PIONEER AF-PCI текширишнинг асосий мақсади хавфсизликни бахолаш бўлган. Самарадорлиги бўйича маълумотлар (тромбоэмболик ходисаларни хам қўшиб) ушбу популяцияда чекланган.

Чуқур веналар тромбозини (ЧВТ) ва ўпка артериясининг тромбоэмболиясини (ЎАТЭ) даволаш, такрорий ЧВТ ва ЎАТЭ олдини олиш

Ривароксабаннинг текширишларини клиник дастури, ўткир ЧВТ ва ЎАТЭ бошланғич ва давомли даволашда, шунингдек такрорий ЧВТ ва ЎАТЭ олдини олишда ривароксабаннинг самарадорлигини намойиш қилиш мақсадида ишлаб чиқилган.

EINSTEIN дастури текширишларида даволаш 21 ойгача давом этган. Веноз тромбоэмболиянинг қайталаниши симптомлари (чуқур веналар тромбози ва/ёки ЎАТЭ) ва катта қон кетишлар (йиғинди клиник фойда) тез-тезлигининг йиғиндиси, ривароксабан билан даволанган гурухда, қиёсий гурухга (пастмолекуляр гепарин + КВА) Қараганда статистик ахамиятли паст бўлган; бундан ташқари ривароксабан гурухида катта қон кетишлар тез-тезлиги, қиёслаш гуруҳи даволашга қараганда 2 марта паст бўлган. Давомли даволашда ривароксабан самарадорликнинг асосий кўрсатгичи бўйича плацебодан самаралироқ бўлган, хусусан, ВТЭ қайталанишларининг тез-тезлиги ривароксабанда 1,3% ни, плацебода эса 7,1% ни ташкил қилган. Катта қон кетишларнинг тез-тезлиги ривароксабан ва плацебо гурухида солиштирарли бўлган.

Einstein Choice study текширишда (Жадвалга қаранг) 20 ва 15 мг ривороксабан бирламчи якуний нуқта бўйича, 100 мг ацетилсалицил кислотасига қараганда самаларилоқ. Хавфсизликнинг асосий бирламчи нуқтасининг (катта қон кетишлар) юз бериш тез-тезлиги суткада бир марта 10 ва 20 мг ривароксабан даволанган пациентларда, 100 мг ацетилсалицил кислотаси билан солиштирганда ўхшаш бўлган.

Самарадорлик ва хавфсизликнинг 3 фаза Einstein Choice текширишнинг натижалари

Текширишлар популяцияси	Қайталанувчи веноз тромбоэмболияни даволаш ва олдини олишни 3,396 пациентлар давом эттирдилар		
Дозалар ва даволаш-нинг давомийлиги	Ривароксабан 20 мг кунига 1 марта N=1,107	Ривароксабан 10 мг кунига 1 марта N=1,127	АСК 100 мг кунига 1 марта N=1,131
Даволаш давомийли-гининг медианаси [кварталлараро жалб этиш]	349 [189-362] кунлар	353 [190-362] кунлар	350 [186-362] кунлар
Симптоматик қайталанувчи ВТЭ	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
Симптоматик қайталанувчи ЎАТЭ	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
Симптоматик қайталанувчи ЧВТ	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
Фатал ЎАТЭ/ Ўлим, унда ЎАТЭ истисно қилиш мумкин эмас	2 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
Симптоматик қайталанувчи ВТЭ, миокард инфаркти, ин-сульт ёки МНТ ташқари тизимли эмболия	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)

Текширишлар популяцияси	Қайталанувчи веноз тромбоэмболияни даволаш ва олдини олишни 3,396 пациентлар давом эттирдилар		
Дозалар ва даволаш-нинг давомийлиги	Ривароксабан 20 мг кунига 1 марта N=1,107	Ривароксабан 10 мг кунига 1 марта N=1,127	АСК 100 мг кунига 1 марта N=1,131
Катта қон кетишининг эпизодлари	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Клиник ахамиятли катта қон кетиши	30 (2.7)	22 (2.0)	20 (1.8)
Symptomatic recurrent VTE or major bleeding (net clinical benefit)	23 (2.1%)$^{+}$	17 (1.5%)$^{++}$	53 (4.7%)

* p<0.001(афзаллик) Ривароксабан 20 мг кунига 1 марта кунига 1 марта 100 мг АСК га қарши; HR=0.34 (0.20-0.59)

** p<0.001 (афзаллик) Ривароксабан 10 мг кунига 1 марта против кунига 1 марта 100 мг АСК қарши; HR=0.26 (0.14-0.47)

$^{+}$ Ривароксабан 20 мг кукнига 1 марта против кунига 1 марта 100 мг АСК га қарши; HR=0.44 (0.27-0.71), p=0.0009 (номинал)

$^{++}$ Ривароксабан 10 мг кунига 1 марта против кунига 1 марта 100 мг АСК га қарши; HR=0.32 (0.18-0.55), p<0.0001 (номинал)

EINSTEIN III фаза дастурига қўшимча оқибатларни марказий бахолаш, ВТЭ қайталанишлари, катта қон кетиши ва ўлимни хам қўшиб, билан проспектив, ноинтервенцион очиқ когортли текшириш (XALIA) ўтказилган. Стандарт даволашга мувофиқ қабул қилинган, антикоагулянт даволаш билан қиёслаш бўйича ривароксабаннинг узоқ муддатли хавфсизлигини ўрганиш учун клиника амалиётига ўткир ЧВТ бўлган 5142 пациентлар киритилган.

Ривароксабан учун барча сабаблардан жиддий қон кетишлар, ВТЭ қайталанишлари ва ўлимнинг тез-тезлиги мувофиқ 0,7%, 1,4% ва 0,5% ни ташкил қилган. Пациентларнинг дастлабки характеристикалар, ёш, рак ва буйрак етишмовчилигини хам қўшиб, фарқлар бўлган. Ўлчанган дастлабки фарқларни тузатиш киритиш учун, мойиллик даражаси бўйича олдиндан берилган стартифицирланган тахлил ишлатилган, бироқ, ўунга қарамасдан, қолдиқ бузилиш натижаларга таъсир қилиши мумкин. Катта қон кетиши, қайталанувчи ВТЭ ва умумий ўлимда ривароксабан ва стандарт даволашни қиёсловчи тузатиш киритилган ОР мувофиқ 0,77 (95% ДИ 0,40 - 1,50), 0,91 (95% ДИ 0,54 - 1,54) и 0,51 (95% ДИ 0,24 - 1,07) ташкил қилган.

Бу натижалар клиника амалиётида ушбу кўрсатгич учун белгиланган хавфсизлик профилига тўғри келади.

Антифосфолипид синдроми тестларининг уч ижобий натижаларининг мавжудлигини юқори хавфига эга бўлган пациентлар

Ташхис қилинган антифосфолипид синдроми ва тромбоэмболик асоратларнинг юқори хавфи (антифосфолипид синдроми тестининг уч ижобий натижалари: югирикли антикоагулянт, кардиолипинга антителалар вабета-2-гликопротеин-1 га антителалдар), анамнезида тромбози бўлган пациентларда, якуний нуқтани яширин бахолаш билан, рандомизация қилинган, очиқ, кўп марказли клиник текширишларида, риавроксабаннинг варфарин билан қиёсланган якуний нуқтаси текширилган. Қайд этилгандан кейин ривароксабан гурухидаги 120 пациентларда тромбоэмболик асоратлар кўпайганда текшириш муддатидан олдин тўхтатилган. Кузатувнинг ўртача даври 569 кунни ташкил қилган. 20 мг дозада ривароксабан қабул қилаётган 59 пациентлар гурухга рандомизация қилинган (креатининг клиренси (CrCl) <50 мл/минут бўлган пациентларда 15 мг), 61 пациент варфарин қабул қилувчи гурухга киритилган (МНО 2,0-3,0). Тромбоэмболик асоратлар ривароксабан гурухига рандомизация қилинган 12%

пациентларда ривожланган (тўрт ишемик инсультлар ва уч миокард инфаркти). Варфарин гурухига рандомизация қилинган пациентларда хеч қандай кўринишлар қайд этилмаган. Катта қон кетиши ривароксабан гурухида тўрт пациентларда (7%) ва варфарин гурухида икки пациентда (3%) юз берган.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши ва биокираолиши

Ривароксабан тез сўрилади; максимальные концентрациясига ($C_{макс}$) таблетка қабул қилингандан кейин 2-4 соат ўтгач эришилади.

Ичга қабул қилгандан кейин ривароксабан деярли тўлиқ сўрилади, 2,5 мг ва 10 мг таблеткалар қабул қилингандан кейин мутлақ биокираолиши, овқат қабул қилишдан қатъий назар 80-100% ни ташкил қилади. Овқат қабул қилиш 2,5 мг ва 10 мг ривароксабаннинг ЭЧОМ ("концентрация – вақт" эгри чизиғи ости майдони) ёки $C_{макс}$ (максимал концентрация) га таъсир кўрсатмайди.

Сўрилиш даражасининг пасайиши оқибатида 20 мг таблетка оч қоринга қабул қилинганда, ривароксабаннинг биокираолиши 66% ни ташкил қилади. 20 мг ривароксабан овқат билан бирга қабул қилинганда, оч қоринга қабул қилгандаги ЭЧОМ билан солиштирганда ўртача ЭЧОМ 39% га ошиши кузатилади, бу ичга қабул қилинганда деярли тўлиқ сўрилиши ва юқори биокираолишини кўрсатади.

15 ва 20 мг риавроксабанни овқат билан қабул қилиш керак ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг). Суткада бир марта оч қоринган 15 мг гача доза қабул қилинганда, ривароксабаннинг фармакокинетикаси деярли тўғри чизиқли характерга эга. Овқат қабул қилгандан кейин 10 мг, 15 мг ва 20 мг ривароксабаннинг фармакокинетикаси дозага пропорционал. Ривароксабаннинг фармакокинетикаси ўртача ўзгарувчанлик билан характерланади; шахсий ўзгарувчанлиги (вариацион коэффициент) 30% дан 40% гачани ташкил қилади.

Ривароксабаннинг сўрилиши меъда-ичак йўлларидаги унинг ажралиб чиқиш жойига боғлиқ. Ривароксабан гранулаларининг таблеткалар билан солиштирганда, ингичка ичакнинг проксимал бўлимида ажралиб чиқишида, ЭЧОС ва $C_{макс}$ на мувофиқ 29% ва 56% га пасайиши хақида хабар берилган. Ривароксабан ингичка ичакнинг дистал бўлимида ёки йўғон ичакнинг юқорига кўтарилувчи бўлимида ажралиб чиқишида экспзицияси янада кучлироқ пасаяди. Шунинг учун ривароксабанни меъдадан дистал меъда-ичак йўлларининг бўлимларига юборишдан сақланиш керак, чунки бу сўрилишининг пасайишига ва бунинг оқибатида – ривароксабаннинг экспозициясини пасайишига олиб келиши мумкин.

Биокираолишлик (ЭЧОМ ва $C_{макс}$) олма пюреси билан аралаштирилган ривароксабаннинг 20 мг майдаланган таблеткаси, ва перорал қабул қилинган ёки кейинги суюқ овқат билан меъда зонди орқали юборилган, ва перорал қабул қилинган бутун таблетка учун солиштирарли бўлган. Ривароксабаннинг олдиндан айтиб бўладиган дозага пропорционал фармакокинетик профилини хисобга олиб, ушбу текширишда олинган биокираолишининг қийматини, ривароксабаннинг пастроқ дозаларига тааллуқлигининг эхтимоли кўпроқ.

Тақсимланиши

Одам организмида ривароксабаннинг плазма оқсиллари, асосан, асосий боғловчи компонент – зардоб альбумини билан боғланиши, тахминан 92-95% ни ташкил қилади. Тақсимланиш хажми – ўртача, мувозанат холатида (V_{ss}) у тахминан 50 л ни ташкил қилади.

Метаболизми ва чиқарилиши

Ривароксабаннинг қабул қилинган дозасининг тахминан 2/3 метаболик деградацияга дучор бўлади ва сўнгра бир хил нисбатларда сийдик ва ахлат билан чиқарилади. Қабул қилинган дозанинг қолган 1/3 ўзгармаган кўринишда бевосита буйрак экскрецияси орқали, асосан, фаол буйрак секрецияси хисобига чиқарилади. Ривароксабанниг метаболизми CYP3A4, CYP2J2 изоферментлари ва P450 тизимига боғлиқ бўлмаган

механизмлар томонидан амалга оширилади. Биотрансформациясининг асосий сохалари оксидланишли деградацияга дучор бўлувчи морфилонон гурухи, ва гидролизга дучор бўлувчи амидли кўприкчалар хисобланади. *In vitro* шароитида олинган маълумотларга мувофиқ, ривароксабан ташувчи - оқсиллар P-gp (гликопротеин P) ва Bcrp (сут бези ракига чидамли оқсил) субстрати хисобланади.
Ўзгармаган ривароксабан одам плазмасидаги энг мухим бирикма хисобланади, плазмада ахамиятли ёки фаол айланиб юрувчи метаболитлари мавжуд эмас. Тизимли клиренси тахминан 19 л/соатни ташкил қилувчи ривароксабан, клиренси паст бўлган дори моддаларига киритилиши мумкин. Ривароксабан 1 мг дозада вена ичига юборилгандан кейин, яримчиқарилиш даври тахминан 4,5 соатни ташкил қилади. Перорал қабул қилингандан кейин чиқарилиши сўрилиш тезлигига боғлиқ бўлади. Плазмадан ривароксабаннинг чиқарилишида, ярим чиқарилишининг терминал даври ёш шахсларда 5 дан 9 соатгачани ва кекса шахсларда 11 дан 13 соатгачани ташкил қилади.

Алохида популяциялар
Жинс
Эркаклар ва аёлларда фармакокинетика ва фармакодинамикасида клиник ахамиятли фарқлар аниқланмаган.
Кекксалик ёши
Кекса пациентларда ривароксабаннинг плазмадаги концентрацияси, ёш пациентлардагига қараганда юқори, ўртача ПКК ёш пациентлардагига қараганда тахминан 1,5 марта юқори, асосан, пасайган умумий (кўринишича) ва буйрак клиренси оқибатида. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
Вазн категориясидаги фарқлар
Жуда кичик ёки жуда катта вазн (<50 кг ёки >120 кг) қон плазмасидаги ривароксабаннинг плазмадаги концентрациясига фақат бироз (25% дан кам) таъсир қилади. Дозани тўғирлаш талаб қилинмайди.
Этник фарқлар.
Европоид, афроамерикан, лотин америкалик, япон ёки хитой этник тааллуқликка эга пациентларда ривароксабаннинг фармакокинетикаси ва фармакодинамикасида клиник ахамиятли фарқлар кузатилмаган.
Жигар етишмовчилиги
Жигар циррози ва енгил жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью таснифи бўйича А синфи) бўлган пациентларда ривароксабаннинг фармакокинетикаси ахамиятсиз фарқ қилади, бу ривароксабаннинг ПКК ўртача 1,2 марта ошиши билан ифодаланади ва назорат гурухидаги соғлом шахслардаги кўрсатгич билан солиштирарли.
Жигар циррози ва ўртача жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью таснифи бўйича В синфи) бўлган беморлар учун ривароксабаннинг ўртача ПКК соғлом кўнгилликлар билан солиштирганда 2,3 марта ахамиятли ошган; эркин ПКК 2,6 марта ошган. Бу пациентларда шунингдек ривароксабаннинг буйрак элиминациясини, ўртача буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлардаги шундайлар билаг ўхшаш пасайиши аниқланган.
Оғир жигар етишмовчилиги бўлган беморлардаги маълумотлар мавжуд эмас.
Ўртача жигар етишмовчилиги бўлган беморларда соғлом кўнгилликлардагига қараганда, Ха омили фаоллигини бостирилиши кучлироқ (2,6 марта) ифодаланган; протромбин вақтининг узайиши бир хил бўлган ва 2,1 мартани ташкил қилган.
Ўртача жигар етишмовчилиг бўлган беморлар ривароксабанга сезувчанроқ бўлганлар, бу ривароксабаннинг концентрацияси ва протромбин вақти орасидадаги юқорироқ фармакокинетик ва фармакодинамик ўзаро алоқа билан ифодаланган.

Ривароксабанни коагулопатия ва клиник ахамиятли қон кетиши ривожланишининг хавфи, Чайлд-Пью бўйича В ва С синфи жигар циррози бўлган пациентларни хам қўшиб, бирга кечувчи жигар касалликлари бўлган пациентларда қўллаш мумкин эмас (“Қўллаш мумкин бўлмаган холатлар” бўлимига қаранг).

Буйрак етишмовчилиги

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда, креатинин клиренсининг кўрсатгичларига мувофиқ, буйрак фаолиятининг пасайиши билан корреляция қилувчи, ривароксабаннинг экспозициясини ошиши кузатилган.

Енгил (креатинин клиренси 50-80 мл/мин), ўртача (креатинин клиренси 30-49 мл/мир) ва оғир (креатинин клиренси 15-29 мл/мин) буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда ривароксабаннинг плазмадаги конценрациясини (ПКК) мувофиқ 1,4-, 1,5-, ва 1,6-марта ошиши кузатилган.

Фармакокинетик самараларининг мувофиқ ошиши яққолроқ ифодаланган бўлган.

Енгил, ўртача ва оғир буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда қоннинг Ха омили фаоллигини умумий бостирилиши, протромбин вақтининг мувофиқ 1,3, 2,2 ва 2,4 марта узайишида, соғлом кўнгилликлар билан солиштирганда, мувофиқ 1,5, 1,9 ва 2 марта кучайган. Креатинин клиренси <15 мл/минут бўлган пациентлардаги маълумотлар мавжуд эмас.

Плазма оқсиллари билан ахамиятли боғланиши оқибатида диализ ёрдамида ривароксабаннинг чиқарилиши кутилмайди.

Креатинин клиренси <15 мл/минут бўлган пациентларда препаратни қўллаш тавсия этилмайди.

Креатинин клиренси 15-29 мл/минут бўлган пациентларда ривароксабан қўлланганда эхтиёткорликка риоя қилиш керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Пациентлардаги фармакокинетик маълумотлар

Чуқур веналарнинг ўткир тромбозини даволаш учун суткада бир марта 20 мг ривароксабан олаётган пациентларда, қабул қилгандан кейин 2-4 соат ва тахминан 24 соат ўтгач (бу тахминан қабуллар орасидаги даврда хисобланган максимал ва минимал концентрацияни акс эттиради) ўртача геометрик концентрация (прогнозлаш интервали 90%) мувофиқ 215 (22–535) ва 32 (6–239) мкг/л ни ташкил қилган.

Фармакокинетик/фармакодинамик ўзаро алоқа

Ривароксабаннинг қон плазмасидаги концентрацияси ва бир неча фармакодинамик параметрлар (Ха омилининг ингибирланиши, протромбин вақти (ПВ), ФҚТВ, HepTest®) орасидаги фармакокинетик/фармакодинамик ўзаро алоқа, препарат кенг доирали дозаларда (суткада 2 марта 5-30 мг) қабул қилингандан кейин текширилган. Қон плазмасидаги ривароксабаннинг концентрацияси ва Ха омили фаоллигининг ўзаро алоқаси, $E_{макс}$ моделида энг яхши тарзда баён қилинган. ПВ бўйича маълумотлар умуман пропорционал модел бўлакларида яхши баён қилинган. Neoplastin PT реагенти ишлатилганда дастлабеи ПВ тахминан 13 секундни, эгри чизиқнинг оғиши эса – 100 мкг/л га тахминан 3-4 секундни ташкил қилган. II ва III фаза клиник текширишлардаги фармакокинетика ва фармакодинамика натижаларининг тахлили, соғлом кўнгилликлардаги махлумотларга мувофиқ келган.

Болалик ёши

Болалар ва 18 ёшдан кичик ўсмирлардаги хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

Қўлланилиши

-бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси ёки димланган юрак етишмовчилиги, гипертензия, > 75 ёш, қандли диабет, илгари ўтказилган инсульт ёки транзитор ишемик хужум каби бир ёки кўпроқ хавф омиллари бўлган пациентларда инсульт ва тизимли тромбоэмболияни олдини олиш.

- чуқур веналар тромбози (ЧВТ) ва ўпка артериясининг тромбоэмболиясини (ЎАТЭ) даволаш, шунингдек катталарда такрорий ЧВТ ва ЎАТЭ олдини олиш.

Қўллаш усули ва дозалари

Ичга қабул қилиш учун.

Ривароксабанни овқат қабул қилиш вақтида қабул қилиш керак.

Агар пациент таблеткани бутунлигича қабул қилиш қобилятига эга бўлмаса, таблеткани майдалаш ва уни бевосита қабул қилиш олдидан сув ёки юмшоқ концистенцияли овқат, масалан олма пюреси билан аралаштириб қабул қилиш мумкин, бундан кейин дархол овқат қабул қилиш керак. Ривароксабаннинг 15 мг ва 20 мг майдаланган таблеткасини қабул қилгандан кейин, дархол овқат қабул қилиш керак.

Ривароксабаннинг майдаланган таблеткасини меъда зонди орқали юбориш мумкин. Ривароксабанни қўллаш олдидан меъда зондининг тўғри жойлашган холатини тасдиқлаш керак. Майдаланган таблеткани катта бўлмаган миқдордаги сув билан бирга меъда зонди орқали юбориш керак, бундан кейин уни суб билан ювиш, сўнгра эса энтерал озуқани юбориш лозим.

Инсульт ва тизимли эмболияни олдини олиш

Тавсия этиладиган доза хар куни суткада бир марта 20 мг ни (1 таблетка) ташкил қилади.

Даволашни инсульт ва тизимли эмболияни олдини олиш, қон кетиши хавфидан устунлигини афзаллиги шароитида узоқ муддат давом эттириш керак.

Агар навбатдаги дозани қабул қилиш ўтказиб юборилган бўлса, пациент дархол ривароксабанни қабул қилиш ва кейинги куни препаратни тавсия этилган режимга мувофиқ мунтазам қабул қилишни давом эттириши керак. Илгари ўтказиб юборилган дозанинг ўрнини тўлдириш учун қабул қилинаётган дозани иккилантириш керак эмас.

Чуқур веналар тромбози (чвт) ва ўпка артериясининг тромбоэмболиясини (ЎАТЭ даволаш, такрорий ЧВТ ва ЎАТЭ олдини олиш

Ўткир ЧВТ ёки ЎАТЭ бошланғич даволаш учун ривароксабаннинг тавсия этиладиган дозаси, кейинги даволашни давом эттириш ва такрорий ЧВТ ва ЎАТЭ олдини олиш учун 20 мг ривароксабанни қабул қилиш билан, биринчи 3 хафта давомида суткада икки марта 15 мг ни ташкил қилади.

Қисқа муддатли даволашни (минимум 3 ой) хавфнинг катта транзитор омиллари (масалан, яқиндаги катта оператив аралашув ёки травма) қўзғатган пациентларда кўриб чиқиш керак. Давомлироқ даволашни хавфнинг катта транзитор омиллари билан боғлиқ бўлмаган, қўзғатилган ЧВТ ёки ЎАТЭ бўлган, қўзғатилмаган ЧВТ ёки ЎАТЭ бўлган ёки анамнезида ЧАТ ёки ЎАТЭ қайталаниши мавжуд бўлган пациентларда кўриб чиқиш керак.

ЧВТ ва ЎАТЭқайталанишини давомли олдини олишга кўрсатмалар бўлганда (ЧВТ ёки ЎАТЭ энг камида 6 ой давомида даволангшандан кейин) тавсия этиладиган доза суткада бир марта 10 мг ни ташкил қилади. Йўлдош касалликларнинг асоратлари ёки суткада бир марта 10 мг профилактик дозада ривароксабан билан давомли даволаш фонида ЧВТ ёки ЎАТЭ қайталаниши каби юқори хавфи бўлган пациентларда, суткада бир марта 20 мг ривароксабан дозасини қабул қилишни кўриб чиқиш керак.

Даволашнинг давомийлиги ва доза – қон кетиши хавфига нисбатан даволашнинг фойдаси синчиклаб бахолангандан кейин шахсий танланиши керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

	Давомийлик	Дозалаш режими	Умумий суткалик
Такрорий ЧВТ ва ЎАТЭ даволаш ва олдини олиш	1 дан 21 кунлари	15 мг суткада икки марта	30 мг
	22 кундан ва кейинчалик	20 мг суткада бир марта	20 мг
Такрорий ЧВТ ва ЎАТЭ олдини олиш	Давомийлиги	10 мг ёки 20	10 мг ёки 20

	камида 6 ой бўлган ЧВТ ва ЎАТЭ даволаш якунлангандан кейин	мг суткада бир марта	мг

Агар суткада икки марта 15 мг дозани қабул қилиш (даволашнинг 1-21 кунлари) ўтказиб юборилган бўлса, 30 мг суткалик доза тушишини таъминлаш учун, пациент дархол ривароксабанни қабул қилиши керак. Бунинг учун 15 мг дозали ривароксабаннинг 2 таблеткасини бир вақтда қабул қилиш мумкин. Кейинги куни тавсия этилган режимга мувофиқ суткада 2 марта 15 мг доза препаратни мунтазам қабул қилишни давом эттириш керак.

Агар суткада 1 марта 20 мг дозани қабул қилиш ўтказиб юборилган бўлса, 20 мг суткалик доза тушишини таъминлаш учун, пациент ривароксабанни дархол қабул қилиши керак. Кейинги куни тавсия этилган режимга мувофиқ суткада бир марта 20 мг доза препаратни мунтазам қабул қилишни давом эттириш керак. Илгари ўтказиб юборилган дозанинг ўрнини тўлдириш учун қабул қилинаётгандозани иккилантириш керак эмас.

К витамини антагонистларида (КВА) ривароксабанга ўтиш

Ноклапанли БФ бўлган пациентларда, инсульт ва тизимли эмболияни олдини олиш учун КВА қабул қилишни тўхтатиш, вахалқаро нормаллаштирилган нисбат (ХНН) ≤3,0 гача пасайганда, ривароксабан билан даволашни бошлаш керак. КВА дан ривароксабанга ўтишда, ривароксабан қабул қилгандан кейин ХНН қийматлари сохта ошган бўлади. ХНН ривароксабаннинг антикоагулянт фаоллигини аниқлаш учун тўғри келмайди, шунинг учун бу мақсадда ишлатилиши керак эмас (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг).

ЧВТ ва ЗАТЭ даволашда ва ЧВТ ва ЎАТЭ қайталанишини олдини олишда бўлган пациентларда, КВА қабул қилишни тўхтатиш, ва ХНН ≤ 2,5 гача пасайганда, ривароксабанни қабул қилишни бошлаш керак. Пациентлар КВА дан ривароксабанга ўтишларида, ривароксабан қабул қилгандан кейин ХНН қийматлари сохта ошган бўлади. ХНН ривароксабаннинг антикоагулянт фаоллигини аниқлаш учун тўғри келмайди ва шунинг учун бу мақсадда ишлатилиши керак эмас (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг).

Риваороксабандан К витаминининг антагонистларига (КВАг ўтиш

Ривароксабандан КВА ўтишда антикоагулянт самаранинг етишмаслигини эхтимоли мавжуд бўлади. Шунинг муносабати билан, хар қандай бошқа антикоагулянтга ўтиш вақтида узулуксиз антикоагулянт самарани таъминлаш керак. Ривароксабанни ХНН ошишига ёрдам бериши мумкинлигини такидлаш керак.

Ривароксабандан КВА ўтишда, ХНН ≥2,0 гача ошмагунча КВА ва ривароксабанни бир вақтда қабул қилиш керак. Ўтиш давринининг биринчи икки кунлари давомида КВА стандарт бошланғич дозасини қабул қилиш керак; сўнгра КВА дозаси ХНН бўйича танланади. Ривароксабан ва КВА ни бир вақтда қабул қилиш вақтида, ривароксабаннинг олдинги дозасини қабул қилгандан кейин камида 24 соат ўтгач, ривароксабаннинг навбатдаги дозасини бевосита қабул қилиш олдидан, ХНН аниқлаш керак. ХНН ишончли кўрсатгичлари, ривароксабанни қабул қилиш тўхтатилгандан кейин камида 24 соат ўтгач олиниши мумкин.

Парентерал антикоагулянтларда ривароксабанга ўтиш

Парентерал антикоагулянтни бекор қилиш ва ривароксабанни қабул қилишни, парентерал антикоагулянтни (масалан, пастмолекуляр гепарин) навбатдаги режали юбориш моментидан 0-2 соат олдин ёки парентерал антикоагулянтни (масалан, фракцияланмаган гепаринни вена ичига юбориш) узулуксиз юбориш тўхтатилган моментда бошлаш керак.

Ривароксабандан парентерал антикоагулянтга ўтиш

Ривароксабан қабул қилишни бекор қилиш ва ривароксабанни навбатдаги режали қабул қилиш моментида парентерал антикоагулянтнинг биринчи дозасини юбориш керак.

Пациентларнинг алохида популяциялари бўйича қўшимча маълумот

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар

Оғир буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси 15-29 мл/мин) бўлган пациентларда олинган, мавжуд бўлган чекланган клиник маълумотлар, бу беморларда ривароксабаннинг концентрациясини ахамиятли ошишини намойиш қилади. Бу категория пациентларни даволаш учун, ривароксабанни эхтиёткорлик билан қўллаш керак. Креатинин клиренси <15 мл/минут бўлган пациентларда ривароксабанни қўллаш тавсия этилмайди.

Ўртача буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси 30-49 мл/мин) ёки оғир буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси 15-29 мл/мин) бўлган пациентлар учун ривароксабаннинг дозаси қуйдагиларни ташкил қилади:

- бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентларда инсульт ва тизимли эмболияни олдини олиш учун тавсия этилган доза суткада бир марта 15 мг ни ташкил қилади.

-ЧВТ ёки ЎАТЭ даволаш, такрорий ЧВТ ва ЎАТЭ олдини олиш учун пациентлар, биринчи 3 хафта давомида суткада икки марта 15 мг қабул қилишлари керак. Сўнгра тавсия этиладиган доза суткада бир марта 20 мг ни ташкил қилади. Дозани суткада бир марта 20 мг дан суткада бир марта 15 мг гача пасайтиришни, пациентда қон кетишининг бахоланган хавфи, такрорий ЧВТ ва ЎАТЭ хавфидан устун бўлган холда кўриб чиқиш керак. Суткада бир марта 15 мг ни ишлатишни тавсия қилиш фармакокинетик моделлашга асосланган ва бу холатда клиник шароитларда ўрганилмаган.

Енгил буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси 50-80 мл/мин) бўлган пациентларга ривароксабан буюрилганда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди ("Фармакокинетика" бўлимига қаранг).

Жигар етишмовчилиги бўлган пациентлар

Қон кетишининг клиник ахамиятли хавфи, жигар циррозини (Чайлд-Пью бўйича В ва С синфлари) хам қўшиб, сабаб бўлган коагулопатия билан бирга кечувчи жигар касалликлари бўлган пациентларда ривароксабанни қўллаш мумкн эмас ("Махсус кўрсатмалар" ва "Қўллаш мумкин бўлмаган холатлар" бўлимларига қаранг).

Кекса пациентлар

Бу категория беморларда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Жинс, тана вазни ёки этник тааллуқлик

Шубу категорияларда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Боллалик ёши

Болалар ва 18 ёшдан кичик ўсмирларда хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган. Шунинг учун ривароксабанни болалар ва 18 ёшгача бўлган ўсмирларда қўллаш тавсия этилмайди.

Инсульт ва тизимли эмболиянинг олдини олишдаги кардиоверсия

Кардиоверсия талаб қилиниши мумкин бўлган пациентларда, ривароксабан билан даволаш бошланиши ёки давом эттирилиши мумкин. Илгари антикоагулянтли даволашни олмаган пациентларда, адекват антикоагуляцияни таъминлаш учун, қизилўнгач орқали эхокардиография (ҚОЭхо-КГ) назорати остидаги кардиоверсияда, ривароксабан билан даволашни кардиоверсиядан камида 4 соат олдин бошлаш керак ("Фармакокинетика" ва "Фармакодинамика" бўлимларига қаранг).

Хамма пациентлар учун кардиоверсияни бошлашгача, бу пациентлар томонидан ривароксабанни тегишлича қўлланиши хақида ишонч хосил қилиниши керак. Даволашни бошлаш ва давомийлиги хақидаги масалани хал қилишда, режалаштирилган кардиоверсияси бўлган пациентларда антикоагулянт даволаш бўйича амалдаги қўлланмаларни хисобга олиш керак.

Бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси ва стендлаш билан режалаштирилган ТОКА (тери орқали коронар аралашув) бўлган пациентлар.

Ривароксабаннинг суткада бир марта 15 мг пасайтирилган дозасининг чекланган тажрибаси мавжуд (ёки ўртача буйрак етишмовчилиги [креатинин клиренси 30–49 мл/мин] бўлган пациентларда суткада бир марта 10 мг ривароксабан) камида 12 ой давомида P2Y12 ингибиторига қўшимча, стендлаш билан режалаштирилган ТОКА ли бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентларда, улар перорал антикоагуляцияга мухтождирлар ("Махсус кўрсатмалар" ва "Фармакодинамика" бўлимларига қаранг).

Ножўя таъсирлари

Ривароксабаннинг хафсизлигини бахолаш 13 текширишларнинг III фазасида, ривароксабаннинг таъсирига дучор бўлган (хатто бир дозани олган) 53103 пациентларда ўтказилган.

- Тизза ёки сон-чаноқ бўғимларининг режали эндопротезланишини ўтказган 6097 катта пациентлар, веноз тромбоэмболияни (ВТЭ) олдини олиш учун қабул қилишнинг максимал давомийлиги 39 кун бўлган суткада бир марта 10 мг ривароксабан қабул қилганлар.
- ВТЭ олдини олиш учун 3997 соматик пациентлар қабул қилишнинг максимал давомийлиги 39 кун бўлган суткада бир марта 10 мг дозада ривароксабан қабул қилганлар.
- ЧВТ ва ЎАТЭ даволаш учун 6790 пациентлар 1-21 кун давомида суткада икки марта 15 мг ривароксабан қабул қилганлар. 22 кундан бошлаб ва кейинчалик – суткада бир марта 20 мг қабул қилганлар. Камида 6 ой суткада бир марта 20 мг қабул қилгандан кейин: ЧВТ ва ЎАТЭ қайталанишини олдин олиш учун қабул қилишнинг максимал давомийлиги 21 ой бўлган 10 мг ёки 20 мг.
- Инсульт ва тизимли эмболияни олдини олиш учун бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси бўлган 7750 пациентлар, қабул қилишнинг максимал давомийлиги 41 ой бўлган суткада бир марта 20 мг доза ривароксабан қабул қилганлар.
- Ўткир коронар синдром (ЎКС) ўтказган 10225 пациентлар атеротромботик ходисаларни олдини олиш учун, ацетилсалицил кислотасига ёки ацетилсалицил кислотанинг клопидогрел ёки тиклопедин билан мажмуасига қўшимча қабул қилишнинг максимал давомийлиги 31 ой бўлган,суткада 5 мг ёки 10 мг дозаларда ривароксабан қабул қилганлар.
- Атеротромботик ходисаларни олдини олиш учун ЮИК ёки ЗПА бўлган 18244 пациентлар ацетилсалицил кислота ёки суткада 10 мг доза ривароксабанга қўшимча, қабул қилишнинг максимал давомийлиги 47 ой бўлган, суткада 5 мг дозада ривароксабан қабул қилганлар.

Ривароксабанни қабул қилаётган пациентларда энг кўп ножўя кўринишлар қон кетишлар бўлган ("Махсус кўрсатмалар" ва "Алохида ножўя реакцияларнинг таърифи" бўлимларига қаранг). Энг тез-тез учрайдиган бурин (4,5%) ва меъда-ичак қон кетишлари (3,8%) бўлган.

Сон-чаноқ ёки тизза бўғимларнинг эндопротезлашдан кейин, шунингдек госпитализация қилинган соматик пациентлар орасида 10 мг ривароксабан қабул қилган пациентлар орасида, мувофиқ тахминан 6,8% ва 12,6% қон кетишлар пайдо бўлган, анемия эса мувофиқ тахминан 5,9% ва 2,1% бўлган.

ЧВТ ва БЛА даволаш учун суткада икки марта 15 мг, сўнгра суткада бир марта 20 мг, ёки ЧВТ ва БЛА қайталанишини олдини олиш учун суткада бир марта 20 мг ривароксабан қабул қилган пациентларда, қон кетиши тахминан 23% пациентларда пайдо бўлган, анемия эса тахминан 1,6% пациентларда бўлган.

Инсульт ва тизимли эмболияни олдини олиш ўтказилган пациентлар орасида, барча тур ва оғирликдаги қон кетишларнинг тез-тезлиги йилига 100 пациентга 28 ни, анемия – йилига 100 пациентга 2,5 ни ташкил қилган.

Ўткир коронар синдромдан (ЎКС) кейин юрак-томир ўлими ва миокард инфарктини олдини олиш ўтказилган пациентлар орасида, барча тур ва оғирликдаги қон кетишларнинг

тез-тезлиги йилига 100 пациентга 22 ни, анемия – йилига 100 пациентга 1,4 ни ташкил қилган.
ЮИК ёки ЗПА бўлган, атеротромботик ходисаларни олдини олиш ўтказилган пациентлар орасида, барча тур ва оғирликдаги қон кетишларнинг тез-тезлиги йилига 100 пациентга 6,7 ни, анемия – йилига 100 пациентга 0,15 ни ташкил қилган.
Ривароксабан билан барча текширишларда қон кетиши кўринишларини тўплаш, тақдим қилиш ва ишлов бериш қўлланган.
COMPASS текширишда анемиянинг паст тез-тезлиги аниқланган, чунки нохуш кўринишлари бўйича маълумотларни йиғишга танлаб ёндошиш қўлланган.
Ножўя реакцияларнинг рўйхати
Ривароксабан ишлатилганда қайд этилган ножўя реакциялар тез-тезлиги хақидаги умумлаштирилган маълумотлар, қуйида аъзоларнинг синфлар тизими (MedDRA) ва тез-тезлиги бўйича келтирилган.
Ножўя реакциялар тез-тезлиги бўйича қуйдагича аниқланади: жуда тез-тез (>1/10), тез-тез (>1/100 дан < 1/10 гача), тез-тез эмас (>1/1000 дан < 1/100 гача), кам (>1/10000 дан < 1/1000 гача), жуда кам (<1/10000), номаълум тез-тезликда (мавжуд бўлган маълумотлар бўйича аниқлаш мумкин эмас).
Пациентларда III фаза текширишлар вақтида ёки постмаркетинг ишлатишда хабар берилган барча нохуш реакциялар*
Тез-тез (>1/100 дан <1/10 гача)
- анемия (мувофиқ лабаоратория параметрларни қўшиб)
- бош айланиши, бош оғриғи
- кўзга қон қуйилиши (конъюнктивага қон қуйилишини хам қўшиб)
- артериал гипотензия, гематома
- буриндан қон кетиши, қон тупуриш
- милклардан қон кетиши, меъда-ичак қон кетиши (ректал қон кетишини хам қўшиб), меъда-ичак йўллари сохасида ва қоринда оғриқлар, диспепсия, кўнгил айниши, қабзият*, диарея, қусиш*
- трансаминазалар даражасини ошиши
- қичишиш (тарқалган қичишишнинг тез-тез бўлмаган холларини хам қўшиб), тошма, экхимозлар, тери ва тери ости қон қуйилишлар
- оёқ-қўлларда оғриқлар*
- урогенитал йўлларидан қон кетиши (шу жумладан гематурия ваменоррагия**), буйрак етишмовчилиги (шу жумладан қонда креатининнинг даражасини ошиши, қонда мочевина даражасини ошиши)
- иситма*, периферик шишлар, умумий ўзини хис қилишни ёмонлашиши (чарчоқлик ва астенияни хам қўшиб) – муолажалар ўтказилганидан кейинги қон қуйилиши (шу жумладан операциядан кейинги анемия ва HSUkA дан қон кетиши

Тез-тез эмас (>1/1 000 дан <1/100 гача)
- тромбоцитоз (шу жумладан тромбоцитларнинг юқори сони*), тромбоцитопения
- аллергик реакция, аллергик дерматит, ангионевротик шиш ва аллергик шиш
- мия ички ва бош суяги ички қон қуйилиши, хушдан кетиш
- тахикардия
- оғизнинг қуруқлиги
- жигар фаолиятининг бузилиши, қонда билирубин, ишқорий фосфатаза, гамма-глютамилтрансфераза* (ГГТ) даражаларини ошиши*
- эшакеми
- гемартроз
- ўзини ёмон хис қилиш, шу жумладан лоҳаслик
- қонда лактатдегидрогеназа (ЛДГ)*, липаза*, амилаза* даражаларини ошиши

Кам холларда (>1/10000 дан <1/1000 гача)

- сариқлик, конъюгацияланган билирубин даражасини ошиши (аланинтрансферазанинг ёндош ошиши билан ёки усиз), холемтаз, гепатит, гепатоцеллюляр шикастланишни хам қўшиб
- мушакларга қон қуйилиши
- локал шиш*
- томирли сохта аневризма (ўткир коронар синдромдан кейин пациентларда атеросклеротик ходисаларни олдини олишда "тез-тез эмас" сифатида кузатилган (коронар томирлардаги тери орқали аралашувда))

Жуда кам холларда (< 1/10000)
- анафилактик реакциялар, анафилактик шокни хам қўшиб
- Стивенс-Джонсон синдроми/токсик эпидермал некролиз, DRESS-синдром

Номаълум тез-тезлик билан:
- қон кетиши оқибатида компартмент-синдром
- буйрак етишмовчилиги/гипоперфузия ривожланиши учун етарли бўлган, қон кетиши оқибатидаги ўткир буйрак етишмовчилиги

*тизза ёки сон-чаноқ бўғимларини эндопротезлашдан кейин ВТЭ олдини олишни ўтказишда катта пациентларда кузатилган.

**<55 ёшли аёлларда ЧВТ, БЛА ни даволашда ва уларнинг қайталанишини олдини олишда, "жуда тез-тез" сифатида кузатилган.

***нохуш кўринишлар бўйича маълумотларни тўплашга олдиндан белгиланган танлаб ёндошиш қўлланган. Нохуш дорили реакцияларнинг тез-тезлиги ошмаганлиги, ва хеч қандай янги нохуш дорили реакциялар идентификация қилинмаганлигини хисобга олиб, COMPASS текширишдан маълумотлар ушбу рўйхатдаги ножўя реакциялар тез-тезликни хисоблаш учун киритилмаган.

Айрим нохуш реакцияларнинг таърифи

Ривароксабаннинг фармакологик таъсир механизмини хисобга олиб, уни қўллаш хар қандай аъзолар ва тўқималардан яширин ёки аниқ қон кетишларнинг юқори хавфи билан бирга кечиши мумкин, у постгеморрагик анемияга олиб келиши мумкин. Белгилари, симптомлари ва оғирлиги (ўлим билан якунланишни хам қўшиб), локализацияси ва оғирлик даражаси кўп қон кетишининг ва/ёки анемияга қараб ўзгаради ("Қон кетишларни даволаш" бўлимига қаранг).

Клиник текширишларда шиллиқ қаватлардан қон кетиши (масалан, буриндан, мидклардан, меъда-ичак, сийдик-жинсий йўлларидан, патологик вагинал ва кучли хайзли қон кетишини хам қўшиб) ва анемия, К витаминининг антагонистлари (КВА) билан даволаш билан солиштирганда, ривароксабан билан давомли даволашда кўпроқ аниқланган. Демак, адекват клиник кўрувга қўшимча, зарурати бўлганда, яширин қон кетишини аниқлаш учун гемоглобин/гематокрит даражасини лаборатор аниқлаш ва аниқ қон кетишининг клиник ахамиятини миқдорий бахолаш ахамиятга эга бўлиши мумкин.

Қон кетиши ривожланишининг хавфи айрим гурух пациентларда юқори бўлиши мумкин, масалан, назорат қилинмайдиган оғир артериал гипертензияли ва/ёки гемостазга таъсир қилувчи препаратлар билан йўлдош даволаш олаётганларда ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг). Хайзли қон кетишлар давомлироқ ва жадалроқ бўлиши мумкин. Геморрагик асоратлар кучсизлик, оқариш, бош айланиши, бош оғриғи, тушинтириб бўлмайдиган шиш, хансираш ёки тушинтириб бўлмайдиган шок холати билан номоён бўлиши мумкин. Айрим холларда, анемия оқибатида кўкракда оғриқ ёки стенокадия каби миокард ишемиясининг симптомлари кузатилган.

Ривароксабан қўлланганда оғир қон кетиши оқибатида, компартмент-синдром вагипоперфузия натижасида буйрак етишмовчилиги каби маълум асоратлар қайд қилинган. Шунинг учун антикоагулянтларни олаётган хар қандай пациентнинг холатини бахолашда, қон қуйишиши мумкинлигини кўриб чиқиш керак.

Қўллаш мумкин бўлмаган холатлар

-ривароксабанга ёки препаратнинг ёрдамчи моддаларига ўта юқори сезувчанлик

-фаол клиник ахамиятли қон кетиш

-мавжуд бўлган ёки яқинда аниқланган меъда-ичак йўлларининг яраси, қон кетишининг юқори хавфи бўлган хавфли ўсмаларнинг мавжудлиги, бош ёки орқа миянинг яқиндаги травмаси, бош, орқа мия ёки кўзлардаги яқинда ўтказилган хирургик аралашув, яқиндаги бош суяги ички қон қуйилиши, қизилўнгач веналарининг ташхис қилинган ёки гумон қилинган варикоз кенгайиши, ривожланишнинг артериовеноз нуқсонлари, томирли аневризмалар ёки орқа ёки бош миянинг катта томирларининг нуқсонлари каби катта қон кетишининг ахамиятли хавф омиллари деб хисобланган бузилиши ёки холати.

-фракцияланмаган гепарин (ФГ), пастмолекуляр гепаринлар (эноксапарин, дальтецарин ва х.к.) гепарин хосилалари (фондапаринус ва х.к.), перорал антикоагулянтлар (варфарин, дабигатран этексилати, апиксабан ва х.к.) каби хар қандай бошқа антикоагулянтлар билан ёндош даволаш, алохида холларда бошқа антикоагулянтга ўтишдан ташқари ("Қўллаш усули" бўлимига қаранг) ёки марказий веноз ёки артериал катетернинг ўтказувчанлигини тутиб туриш учун зарурий дозаларда ФГ юборилишидан ташқари ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

-коагулопатия ва клиник ахамиятли қон кетиши ривожланишининг хавфи, Чайлд-Пью бўйича В ва С синфи жигар циррози бўлган пациентларни хам қўшиб, билан бирга кечувчи жигар касалликлари.

-хомиладорлик ва эмизиш даври ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг) да қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

CYP3A4 ва гликопротеиа Р ингибиторлари

Ривароксабан ва кетоконазолни (400 мг суткада 1 марта) ёки ритонавирни (600 мг суткада икки марта) бирга қўллаш, ривароксабаннинг ўртача ПКК 2,6/2,5 марта ошишига ва ривароксабаннинг $C_{макс}$ 1,7/1,6 марта ошишига олиб келган, бу қон кетиши ривожланишининг юқори хавфига олиб келишга қодир бўлган, препаратнинг фармакодинамик самараларини ахамиятли кучайиши билан бирга кечади. Демак, ривароксабанни кетоконазол, итраконазол, вориконазол ва позпконазол каби азолли замбуруғларга қарши препаратлар ёки ОИТВ протеаза ин гибиторлари (масалан, ритонавир) билан тизимли даволаш олаётган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди. Бу моддалар CYP3A4 ни хам ва гликопротеин Р ни хам кучли ингибиторлари хисобланади ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Ривароксабаннинг чиқарилишининг йўлларидан фақат бирини кучли сусайтирувчи дори воситаларини - CYP3A4 или гликопротеин Р иштирокида – кам даражада плазмада ривароксабаннинг концентрациясини оширадилар.

Масалан, CYP3A4 нинг кучли ингибитори ва гликопротеин Р нинг ўртача ингибитори хисобланган кларитромицин (500 мг суткада 2 марта), ривароксабаннинг ўртача ПКК ни 1,5 марта ва $C_{макс}$ ни 1,4 марта ошишини чақирган. Кларитромицин билан ўзаро таъсири, эхтимол, кўпчилик пацинтларда клиник ахамиятли хисобланмас, лекин юқори хавфга эга бўлган пациентларда потенциал ахамиятли бўлиши мумкин (Буйраклар фаолиятининг бузилиши бўлган пациентлар учун: "Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг.).

CYP3A4 ва гликопротеин Р ни ўртача бостирувчи эритромицин (500 мг суткада 3 марта), ривароксабаннинг ўртача ПКК ва $C_{иакс}$ ни 1,3 марта ошишига олиб келган. Эритромицин билан ўзаро таъсири, эхтимол, кўпчилик пацинтларда клиник ахамиятли хисобланмас, лекин юқори хавфга эга бўлган пациентларда потенциал ахамиятли бўлиши мумкин.

Енгил буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда эритромицинни (500 мг суткада уч марта) қабул қилиш, буйракларнинг фаолияти нормал бўлган пациентлар билан солиштирганда, ривароксабаннинг ўртача ПКК ин 2,0 марта ва $C_{макс}$ ни 1,6 марта

ошишини чақирган. Эритромициннинг самараси буйрак етишмовчилигининг таъсирини кучайтиради.

CYP3A4 ва гликопротеин Р ни ўртача ингибитори хисобланган флуконазол (400 мг суткада бир марта) ривароксабаннинг ўртача ПКК ин 1,4 марта ва $C_{макс}$ ни 1,3 марта ошишига олиб келгади. Флуконазол билан ўзаро таъсири, эхтимол, кўпчилик пациентларда клиник ахамиятли хисобланмас, лекин юқори хавфга эга бўлган пациентларда потенциал ахамиятли бўлиши мумкин (Буйраклар фаолиятининг бузилиши бўлган пациентлар учун: "Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг.).

Дронедаронни қўллаш бўйича мавжуд бўлган клиник маълумотлар чекланган, шунниг учун уни ривароксабан билан бирга қўллашдан сақланиш керак.

Антикоагулянтлар

Эноксапарин (40 мг бир марталик дозада) ва ривароксабан 10 мг бир марталик дозада) мажмуавий қўлланган кейин, қоннинг ивувчанлиги кўрсатгичларининг (протромбин вақти, ФҚТВ) қўшимча ўзгаришлари бўлмаганда Ха омилига қарши самаранинг кучайиши кузатилган. Эноксапарин ривароксабаннинг фармакокинетикасига таъсир қилмаган.

Қон кетишларнинг юқори хавфи туфайли, пациентлар ривароксабан бошқа антикоагулянтлар билан бирга қўлланганда эхтиётқорликка риоя қилишлари керак.

Ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НЯҚВ) / тромбоцитлар агрегациясининг ингибиторлари

Ривароксабан 15 мг ва напроксен 500 мг дозада бирга буюрилгандан кейин, қон кетиши вақтининг клиник ахамиятли узайиши кузатилмаган. Шунга қарамасдан, алохида шахсларда яққолроқ фармакодинамик жавоб бўлиши мумкин.

Ривароксабан ва ацетилсалицил кислота 500 мг дозада бирга қўлланганда, клиник ахамиятли фармакокинетик ва фармакодинамик ўзаро таъсирлар кузатилмаган.

Ривароксабан 15 мг ва клопидогрел (300 мг зарб доза, сўнгра 75 мг тутиб турувчи доза) орасида фармакокинетик ўзаро таъсирлар аниқланмаган, лекин тромбоцитлар агрегацияси ва Р-селектиннинг даражалари билан ёки GPIIb/IIIa рецепторларга корреляция қилмайди. НЯҚВ (ацетилсалицил кислотасини хам қўшиб) ва тромбоцитлар агрегациясини ингибиторларини бир вақтда буюришда эхтиётқорликка риоя қилиш керак, чунки бу препаратлар, одатда, қон кетишлар хавфини оширади.

Серотонин/серотонин-норэпинефриннинг қайта қамраб олинишининг селектив ингибиторлари (СҚҚОСИ/СНҚҚОСИ)

Бошқа антикоагулянтлар билан бўлган холдаги каби, СҚҚОСИ ёки СНҚҚОСИ бирга қўлланган холда, уларнинг тромбоцитларга таъсири туфайли, пациентларни қон кетишларнинг юқори хавфига дучор бўлишларининг эхтимоли мавжуд. Ривароксабаннинг клиник амалиётида бир вақтда ишлатилганда, даволашнинг барча гурухларида ахамиятли ёки характерли бўлмаган клиник ахамиятли қон кетишларнинг юқорироқ кўрсатгичлари кузатилган.

Варфарин

Пациентларни К витаминининг антагонисти варфариндан (ХНН 2,0 дан 3,0 гача) ривароксабанга (20 мг) ёки ривароксабандан (20 мг) варфаринга ўтиши, протромбин вақти/ХНН (Neoplastin®), самараларнинг оддий қўшилишига (ХНН алохида қийматлари 12,0 етиши мумкин) қараганда яққолроқ ошиши билан бирга кечган, шу вақтнинг ўзида ФҚТВ га таъсири, Ха омили фаоллигини бостирилиш ва тромбиннинг эндоген потенциали қўшимча характерга эга бўлган.

Бундай ўтиш даври вақтида фақат ривароксабаннинг фармакодинамик самараларини текширишнинг зарурати бўлган холда, варфарин таъсир қилмайдиган зарурий тестлар сифатида, Ха олили фаоллигининг ингибирланишини, PiCT ва HepTest® ишлатиш мумкин.

Варфариннинг охирги дозаси қабул қилингандан кейин 4-нчи кундан бошлаб, тахлилларнинг барча натижалари (шу жумладан ПВ, фқтв, Ха омили фаоллигини

ингибирланиши ва ТЭП (тромбиннинг эндоген потенциали)) фақат ривароксабиннинг самарасини акс эттиради.
Ўтиш даври вақтида варфариннинг фармакодинамик самараларини текширишнинг зарурати бўлган холда, ривароксабаннинг С0 фонида (ривароксабаннинг олдинги дозаси қабулқилингандан кейин 24 соат ўтгач) ХНН аниқлашни ишлатиш мумкин, чунки бу вақтда ривароксабан бу тестга минимал таъсир кўрсатади.
Варфарин ва ривароксабан орасида фармакокинетик ўзаро таъсирлар аниқланмаган.
CYP3A4 индукторлари
Ривароксабан ва CYP3A4 нинг кучли индуктори рифампицинни бирга қабул қилиш, ривароксабаннинг ўртача ПКК ни тахминан 50% га пасайишига ва унинг фармакодинамик самараларини параллел камайишига олиб келган. Ривароксабанни CYP3A4 нинг бошқа кучли индукторлари (масалан, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал ёки тешик далачой) билан бирга қўллаш хам, плазмада ривароксабаннинг концентрациясини пасайишига олиб келиши мумкин.
Шунинг учун пациент тромбознинг белгилари ва симптомларига синчиклаб текширилмагунча, ривароксабанни CYP3A4 нинг кучли индукторлари билан бирга буюришдан сақланиш керак.
Бошқа ёндош препаратлар
Ривароксабан ва мидазолам (CYP3A4 субстрати), дигоксин (гликолротеин Р субстрати) ёки атровастатин (CYP3A4 ва гликопротеин Р субстрати) ёки омепразол (протон помпасининг ингибитори) орасида клиник ахамиятли фармакокинетик ёки фармакодинамик ўзаро таъсирлар аниқланмаган. Ривароксабан цитохром CYP нинг CYP3A4 каби асосий изоферментларини ингибиция қилмайди ва индукцияламайди. Ривароксабаннинг овқат билан клиник ахамиятли ўзаро таъсири кузатилмаган.
Лаборатор кўрсаткичлари
Ривароксабанни, унинг таъсир механизми туфайли, қоннинг ивувчанлигини параметрларига (яъни ПВ, ФҚТВ, HepTest®) таъсири кутилмайди.

Махсус кўрсатмалар
Эхтиёткорлик чоралари ва огохлантиришлар
Даволашнинг хамма двари давомида антикоагуляцион даволашнинг белгиланган амалиёти доирасида клиник кузатув ўтказиш тавсия қилинади.
Қон кетишларнинг хавфи
Бошқа антикоагулянтлар қўлланганидаги каби, ривароксабанни қабул қилиш фонида қон кетишларнинг белгиларини аниқлаш учун пациентларни синчиклаб кузатиш керак. Қон кетишининг юқори хавфи бўлган пациентларни даволашда, ривароксабанни эхтиёткорлик билан ишлатиш тавсия этилади. Оғир қон кетиши ривожланганда, ривароксабанни қабул қилиш бекор қилиниши керак (“Дозани ошириб юборилиши” бўлимига қаранг).
Клиник текширишларда шиллиқ қаватлардан қон кетиши (масалан, буриндан, милклардан, меъда-ичакдан ва сийдикжинсий йўлларидан, патологтк вагинал ва мўлроқ менструал қон кетиши) ва анемия, КВА билан даволаш билан солиштирганда, ривароксабан билан давомли даволашда кўпроқ аниқланган. Демак, адекват клиник кузатувга қўшимча, агар мақсадга мувофиқ бўлса, яширин қон кетишини аниқлаш ва аниқ қон кетишининг клиник ахамиятини миқдорий бахолаш учун, гемоглобин / гематокрит даражаларини аниқлаш ахамиятли бўлиши мумкин.
Қуйида таърифланган бир неча кичик гурух пациентлар, қон кетиши ривожланишининг юқори хавфига эгалар.
Бу пациентлар қон кетиши ва анемия белгилари ва симптомларини аниқлаш учун даволашнинг бошидан синчиков кузатув остида бўлишлари керак. Гемоглобин даражасини ёки артериал босимни тушинтириб бўлдмайдиган тушиб кетишида, қон кетиши манбаини қидириш керак.

Гарчи ривароксабан препарати билан даволаш, экспозицияни оддий мониторингини талаб қилмаса хам, истинно холларда, ривароксабаннинг экспозициясини билиш клиник қарорга таъсир қилиши мумкинлигида, масалан, доза ошириб юборилганда ва шошилинч операцияда, Ха омилининг ингибиция қилиниши калибрланган миқдорий тести ёрдамида ривароксабаннинг даражасини аниқлаш фойдали бўлиши мумкин ("Фармакодинамика" ва "Фармакокинетика" бўлимларига қаранг).

Буйрак етишмовчилиги

Оғир буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси <30 мл/мин) бўлган пациентларда, қон плазмасидаги ривароксабаннинг концентрацияси ахамиятли ошган бўлиши мумкин (ўртача 1,6 марта), бу қон кетишининг юқори хавфига олиб келиши мумкин.

Креатинин клиренси 15–29 мл/минут бўлган оғир буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда, ривароксабанни эхтиёткорлик билан қўллаш керак. Креатинин клиренси <15 мл/минут бўлган пациентларда ривароксабанни қўллаш тавсия этилмайди.

Қон плазмасида ривароксабаннинг концентрациясини оширувчи бошқа препаратлар билан ёндош даволаш олаётган, оғир буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда ривароксабанни эхтиёткорлик билан қўллаш керак ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири

Ривароксабанни азол гурухи замбуруғларга қарши препаратлар (кетоконазол, итраконазол, вориконазол ва позиконазол каби) ёки ОИТВ протеаза ингибиторлари (масалан, ритонавир) билан тизимли ёндош даволаш олаётган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди. Бу моддалар CYP3A4 ва гликопротеин Р нинг кучли ингибиторлари хисобланади, демак, плазмадаги ривароксабаннинг концентрациясини клиник ахамиятли даражагача ошишига олиб келишлари мумкин (ўртача 2,6 марта), бу қон кетишлар хавфини ошишига олиб келиши мумкин ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НЯҚВ), ацетилсалицил кислота (АСК) ва тромбоцитлар агрегациясининг ингибиторлари ёки серотонинни қайта қамраб олинишининг селектив ингибиторлари (СҚҚОСИ) ВА серотонин ва норэпинефринни қайта қамраб олинишининг ингибиторлари (СНҚҚОИ) каби гемостазга таъсир қилувчи дори препаратларини олаётган пациентларга ривароксабанни буюришда эхтиёткорликка риоя қилиш керак.

Меъда-ичак йўлларининг яра касаллиги ривожланишини хавфи бўлган пациентларда, мувофиқ профилактик даволаш масаласини кўриб чиқиш мумкин ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Қон кетиши ривожланишининг бошқа омиллари

Бошқа антитромботик препаратлар каби ривароксабан хам, қон кетишининг юқори хавфи бўлган пациентларга тавсия этилмайди:

- қон кетишига туғма ёки орттирилган мойиллик
- назорат қилинмайдиган оғир артериал гипертония
- фаол яраланишсиз меъда-ичак йўлларининг бошқа касалликлар, улар қон кетишлар билан асоратланиши мумкин (масалан, ичакнинг яллиғланиш касалликлари, эзофагит, гастрит, гастроэзофагал рефлюкс)
- томирли ретинопатия
- бронхоэктазлар ёки анамнездаги ўпкадан қон кетиши

Юракнинг сунъий клапани бўлган пациентлар

Ривароксабанни яқинда аортал клапанни транскатетер алмаштиришни (TAVR) ўтказган пациентларда тромбопрофилактика учун ишлатиш керак эмас. Юракнинг сунъий клапани бўлган пациентларда ривароксабанни қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги ўрганилмаган, демак, ациентларнинг бундай популяциясида ривароксабаннинг адекват антикоагулянт таъсири бўйича маълумотлар мавжуд эмас.

Бундай пациентларни ривароксабан препарати билан даволаш тавсия этилмайди.

Антифосфолипид синдроми (АФС) бўлган пациентлар

Анамнезида тромбози бўлган, антифосфолипид синдроми ташхис қилинган пациентларга, бевосита таъсирга эга бўлган перорал антикоагулянтларни, ривароксабанни хам қўшиб, буюриш тавсия қилинмайди. Бевосита таъсир қилувчи перорал антикоагулянтлар билан даволаш, К витамини антагонистлари билан даволаш билан солиштирганда, айниқса антифосфолипидли антителоларнинг хамма уч турларига (югирикли антикоагулянт, кардиолипинга антителалар ва бета-2-гликопротеин-1 га антителалар) ижобийлиги бўлган пациентларда қайталанувчи тромботик ходисалар тез-тезлигини ошиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси ва стендлаш билан режалаштирилган ТОКВ

Интервенцион текширишларнинг клиник маълумотлари мавжуд, унинг асосий мақсади бўлмачаларнинг клапанга боғлиқ бўлмаган фибрилляцияси ва стендлаш билан режалаштирилган ТОКВ пациентларда хавфсизликни бахолаш хисобланади. Ушбу популяцияда самарадорлиги бўйича маълумотлар чекланган ("Қўллаш усули ва дозалари" ва "Фармакодинамика" бўлимларига қаранг). Таризи инсульт/транзитор ишемик хужум бўлган бундай пациентлар учун маълумотлар мавжуд эмас.

Тромболизис ёки ўпка эмболэктомияга мухтож, ЎАТЭ бўлган гемодинамик ностабил пациентлар

Ривароксабанни ЎАТЭ ва ностабил гемодинамикаси ёки тромболизис ёки ўпка эмболэктомияни ўтказиш мумкин бўлган пациентларда, фракцияланмаган гепариннинг муқобили сифатида қўллаш тавсия этилмайди, чунки ушбу клиник вазиятларда ривароксабаннинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланган эмас.

Нейроаксил (эпидурал/спинал) анастезия ёки пункция

Нейроаксил (эпидурал/спинал) анастезия ёки спинал/эпидурал пункцияни ўтказишда, тромбоэмболик асоратларни олдини олиш учун антитромботик воситаларни олаётган пациентлар, эпидурал ёки спинал гематома ривожланишининг хавфига дучор бўладилар, у давомли ёки турғун фалаж чақириши мумкин.

Бундай кўринишлар ривожланишининг хавфи доимий эпидурал катетерларни операциядан кейинги ишлатишда ёки гемостазга таъсир қилувчи препаратлар бир вақтда қабул қилинганда яна кўпроқ ошади. Хавф шунингдек травматик ёки такрорий эпидурал ёки спинал пункциядан кейин хам ошиши мумкин.

Неврологик танқисликнинг белгилари ва симптомларини (масалан, оёқларда увишиш ёки кучсизлик, йўғон ичакнинг ёки қовуқнинг дисфункцияси) аниқлаш учун пациентларни тез-тез назорат қилиш керак. Неврологик бузилишлар аниқланганда, шошилинч диагностикани ва пациентни даволашни ўтказиш керак.

Антикоагулянтлардаги пациентларда, ва тромбозларни олдини олиш учун антикоагулянт даволаш олиши керак бўлган пациентларда нейроаксил аралашувни ўтказишдан олдин шифокор хавфга нисбатан потенциал фойдани хисобга олиши керак. Бундай вазиятларда 15 мг ва 20 мг ривароксабанни қўллашнинг клиник тажрибаси мавжуд эмас.

Ривароксабан ва нейроаксил (эпидурал/спинал) анастезия ёки спинал пункциянинг бир вақтдаги таъсири билан ассоциацияланган қон кетишининг потенциал хавфини пасайтириш мақсадида, ривароксабаннинг фармакокинетик профилини хисобга олиш керак. Эпидурал катетерни ўрнатиш ёки олиб ташлашни ёки люмбал пункцияни, яхшиси ривароксабаннинг минимал антикоагулянт таъсири даврида ўтказиш керак. Лекин хар бир пациентда етарлича кучсиз антикоагулянт самарага етишнинг аниқ вақти номаълум ва уни диагностик муолажанинг шошилинчлигини хисоби билан бахолаш керак. Препаратнинг умумий фармакокинетик характеристикасини хисоби билан эпидурал катетерни олиб ташлаш камида икки яримчиқарилиш даврига эришилгач, яъни ривароксабан қабул қилгандан кейин ёш пациентларда камида 18 соат ўтгач ва кекса пациентларда камида 26 соат ўтгач амалга оширилади.

Ривароксабанни катетер олиб ташлангандан кейин камида 6 соат ўтгач қабул қилиш керак. Травматик пункция холида ривароксабанни қабул қилиш 24 соатга кечиктирилиши керак.

Инвазив муолажалар ва хирургик аралашувлар

Агар инвазив муолажа ёки хирургик аралашув ўтказишнинг зарурати бўлганда, 15 ёки 20 мг ривароксабанни қабул қилишни иложии борича аралашувдан камида 24 соат олдин ва шифокорнинг клиник хулосаси асосида тўхтатиш керак.

Агар муолажани кечиктириш мумкин бўлмаса, қон кетишининг юқори хавфини аралашувнинг шошилинчлиги билан қиёслаш керак.

Агар даволовчи шифокорнинг бахолаши бўйича клиник вазият имкон берса ва адекват гемостазга эришилган бўлса, инвазив муолажа ёки хирургик аралашувдан кейин иложи борича тезроқ ривароксабан қабул қилишни қайта бошлаш керак (“Фармакокинетика” бўлимига қаранг).

Кекса пациентлар

Пациентнинг ёши ошиши билан қон кетишининг хавфи ошиши мумкин (“Фармакокинетика” бўлимига қаранг).

Тери реакциялари

Жиддий тери реакциялари, Стивенс-Джонсон синдроми/токсик эпидермал некролиз ва DRESS-синдромини хам қўшиб, ривароксабанни қўллаш билан боғлиқ бўлган постмаркетинг кузатувлар давомида хабар берилган (“Нохуш реакциялар” бўлимига қаранг). Кўринишича, пациентларда бундай реакцияларнинг пайдо бўлишини энг юқори хавфи даволашнинг бошига тўғри келади: кўпчилик холларда бундай реакциялар даволашнинг биринчи хафтасида пайдо бўлади. Оғир тери тошмасининг биринчи белгилари (яъни тошманинг тарқалиши, кучайиши ва/ёки пўрсидорқларнинг хосил бўлиши) пайдо бўлганда ёки шиллиқ қаватлари томонидан ўта юқори сезувчанликнинг хар қандай белгиларида, ривароксабан қабул қилишни бекор қилиш керак.

Ёрдамчи моддалари хақида маълумот

Беликсон препарати лактоза сақлайди. Галактозани ўзлаштираолмаслик, Лаппа лактаза танқислиги ёкиглюкоз-галактозанинг кам сўрилиши каби кам учрайдиган наслий бузилишлари бўлган пациентлар, ушбу препаратни қўллашлари керак эмас.

Номутаносиблик. Мувофиқ келмайди.

Лаборатория параметрларига таъсири

Ивиш тизимини текширишларнинг натижаларига таъсири (протромбин вақти, ФҚТВ, HepTest®) ривароксабаннинг таъсир механизмини хисоби билан, кутиладиганга мувофиқ келади.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Аёлларда хомиладорлик даврида ривароксабаннинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган. Хайвонлардаги текширишлар репродуктив токсиклиги мавжудлигини кўрсатади. Репродуктив токсиклиги мавжудлиги, қон кетишининг хавфи ва ривароксабанни йўлдош орқали ўтишининг белгилари туфайли, хомиладорлик даврида аёлларда ривароксабанни қўллаш мумкин эмас.

Эмизиш давридаги аёлларда ривароксабаннинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган. Хайвонларда олинган маълумотлар ривароксабанни кўкрак сутига ўтишини кўрсатади. Шунинг хисоби билан эмизиш даврида ривароксабанни қўллаш мумкин эмас. Эмизишни тўхтатиш ёки даволашни тўхтатишга нисбатан қарор қабул қилиш керак.

Репродуктив ёшдаги аёллар

Репродуктив қобиляти сақланган аёллар ривароксабан билан даволаниш даврида контрацепциянинг самарали усулларини ишлатишлари керак.

Фертиллик

Фертилликка таъсирини бахолаш учун одамларда ривароксабаннинг махсус текширишлари ўтказилмаган. Эркак ва урғочи каламушлардаги текширишда ривароксабанни фертилликка таъсири кузатилмаган.

Педиатрияда қўлланиши

Болалар ва 18 ёшдан кичик ўсмирларда ривароксабаннинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Беликсон автотранспортни ва потенциал хавфли механизмларни бошқариш қобилятига минимал таъсирга эга. Бош айланиш (тез-тез) ёки хушдан кетиш холати (тез-тез эмас) холлари хақида хабар берилган. Ножўя реакциялари кузатилган пациентлар, автотранспортни бошқариш ёки механизмларни ишлатишдан сақланишлари керак.

Дозани ошириб юборилиши

Ривароксабан 1,960 мг гача қабул қилганда дозани ошириб юборилишининг кам холлари қайд этилган. Доза ошириб юборлиган холда, қон кетишлар ёки бошқа нохуш реакциялар бўлмаслиги учун пациентни диққат билан кузатиш керак ("Қон кетишидаги тактика" бўлимига қаранг). Сўрилиши чекланганлиги туфайли, терапевтикдан юқори бўлган, 50 мг тенг ва юқори дозалар қўлланганда, қон плазмасида препаратнинг экспозициясини кейинчалик ошишисиз унинг концентрациясини паст даражали платосини ривожланиши кутилади.

Ривароксабаннинг фармакодинамик самарасига қарши таъсир қилувчи специфик реверсив агент (андексанет альфа) мавжуд (андексанет альфа препаратининг умумий характеристикасига таянган холда).

Доза ошириб юборилган холда ривароксабаннинг сўрилишини пасайтириш учун фаолланган кўмирни ишлатиш мумкин. Қон плазмаси оқсиллари билан жадал боғланишини хисобга олиб, диализ ўтказишда ривароксабанни чиқарилмаслиги кутилади.

Кон кетишлардаги тактика

Агар ривароксабан олаётган пациентда қон кетиши ривожланса, навбатдаги қабулни кечиктириш ёки, зарурати бўлганда, даволашни бекор қилиш керак. Ривароксабаннинг ярим чиқарилиш даври тахминан 5-13 соатларни ташкил қилади. Даволаш қон кетишининг оғирлиги ва локализациясига қараб шахсий бўлиши керак. Зарурати бўлганда механик компрессия (масалан, оғир буриндан қон кетишларда), унинг самарадорлигини бахолаш билан хирургик гемостаз, инфузион даволаш ва гемодинамик тутиб туриш, қон препаратларини (анемия ёки коагулопатия пайдо бўлишига қараб эритроцитар масса ёки янги музлатилган плазма) ёки тромбоцитар масса каби мувофиқ симптоматик даволашни ишлатиш керак.

Агар юқорида санаб ўтилган тадбирлар қон кетишини йўқотишга олиб келмаса, акс таъсирга эга бўлган Ха омили таъсирини ингибиция қилувчи (андексанет альфа) специфик препаратни, у ривароксабаннинг фармакодинамик самараларини нейтраллайди ёки протромбин комплексининг концентрати (ПКК), фаолланган протромбин комплексининг концентрати (ФПКК) ёки рекомбинант VIIa омили (рФVIIa) каби акс таъсирга эга бўлган специфик прокоагулянт препаратларни буюришни кўриб чиқиш керак. Лекин хозирги вақтда ривароксабан олаётган пациентларда ушбу препаратларни қўллаш тажрибаси чекланган. Тавсия қилиш шунингдек чекланган ноклиник маълумотларга хам асосланган.

рVIIаф ни такрорий юбориш қон кетиши бўйича ижобий динамикага қараб кўриб чиқилиши ва титрланиши керак. Мамлакатда бўлишига қараб, катта қон кетиши холида мутахассис коагулолог маслахати хақидаги масалани хал қилиш керак.

Ривароксабаннинг антикоагулянт фаоллигига протамин сульфати ва К витамининг таъсири кутилмайди.

Ривароксабан олаётган пациентларда транексам кислотасини қўллашнинг чекланган тажрибаси бор ва аминокапрон кислотасини қўллашнинг тажрибаси мавжуд эмас.

Ривароксабан олаётган пациентларда десмопрессин каби тизимли гемостатик препаратларни қўллашнинг илмий асосланган мақсадга мувофиқлиги ёки тажрибаси йўқ. Қон плазмаси оқсиллари билан жадал боғланишини хисобга олиб, диализ ёрдамида ривароксабанни чиқарилиши кутилмайди.

Чиқарилиш шакли
14 таблетка алюмин фольга блистерда. 2 блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутида.

Сақлаш шароити
30°С дан юқори бўлмаган хароратда сақлансин.
Болалар олаолмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати
2 йил.
Яроқлилик муддати ўтганидан кейин ишлатилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби
Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи
BIOGENETIC DRUGS PVT LTD Хиндистон

Ўзбекистон Республикаси худудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозларни (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили
"SHAYANA FARM" МЧЖ.
Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., 100098, Олмазор тумани, Гулсарой кўч., Чукурсой МСГ, уй № 19
Тел: (71) 207-21-91,92,93,95 Факс: (71) 207-21-94