



## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА РОЗАРЯ

**Препаратнинг савдо номи:** Розаря

**Таъсир этувчи модда (ХПН):** ривароксабан

**Дори шакли:** плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар

**Таркиби:**

Плёнка қобиқ билан қопланган 1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

*фаол модда:*

*15 мг таблеткалар:* 15 мг ривароксабан;

*20 мг таблеткалар:* 20 мг ривароксабан;

*ёрдамчи моддалар:* маннитол, микрокристалл целлюлоза, макрогол, полоксамер, натрий лаурилсульфати, натрий кроскармеллозаси, сувсиз коллоид кремний диоксиди, натрий стеарил fumarate.

*плёнка қобиғи:* плёнка ҳосил қилувчи аралашма (гипромеллоза, макрогол, титан диоксиди (E171), темир (III) қизил оксиди бўёвчиси (E172), темир (II) сарик оксиди бўёвчиси (E172) (15 мг учун)

**Таърифи:**

*15 мг таблеткалар:* бир томонига «15» гравировкаси туширилган, думалоқ шаклли бироз икки томонлама қаварик, қизғиш - оч сарғиш рангдан жигарранг - оч сарғиш ранггача плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.

*20 мг таблеткалар:* бир томонига «20» гравировкаси туширилган, думалоқ шаклли бироз икки томонлама қаварик, пушти рангдан тўқ пушти ранггача плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** Антитромботик воситалар; Ха омилининг тўғридан-тўғри ингибиторлари.

**АТХ коди:** B01AF01

### **Фармакологик хусусиятлари**

Таъсир этиш механизми

Ривароксабан - Ха омилининг юқори селективли тўғридан-тўғри ингибитори, у ичга қабул қилинганда юқори биокираолишликка эга бўлади. Ха омилини ингибиция қилиниши тромбин ҳосил бўлишини ва тромблар шаклланишини бостириб, коагуляцион каскаднинг ички ва ташқи йўллари бузади. Ривароксабан тромбинни ингибиция қилмайди (фаоллаштирилган омил II) ва тромбоцитларга таъсир кўрсатиши аниқланмаган.

Фармакодинамикаси

Одамда Ха омили фаоллигининг дозага боғлиқ ингибиция қилиниши кузатилади. Ривароксабан протромбин вақтнинг ўзгаришига дозага боғлиқ ҳолда таъсир кўрсатади ва таҳлил учун Неопластин тўплами қўлланилаётган бўлса, у қон плазмасида ривароксабан концентрациясини яқиндан корреляция қилади (корреляция коэффиценти 0,98). Бошқа реактивлар ишлатилганда натижалар фарқ қилади. Протромбин вақтни секундларда ўлчаш керак, чунки ХМН фақат кумарин ҳосилалари учун валидацияланган ва сертификатланган ва бошқа антикоагулянтлар учун қўлланилиши мумкин эмас.

Ривароксабан фармакодинамикаси ўзгаришининг клиник фармакологик тадқиқотида соғлом катта ёшли кўнгиллиларда (n = 22) иккита ҳар хил турдаги ПМК, уч омилли ПМК (II, IX ва X омиллар) ва 4-омилли ПМК (II, VII, IX ва X омиллар)ларнинг бир марталик дозаларини (50 ХБ/кг) таъсири аниқланган. 4-омилли ПМК юборилишида 3-омилли ПМК с ≈ 3,5 с билан таққосланганда 30 минут давомида тахминан 1,0 с га Неопластин реагенти билан протромбин вақтни қисқартирган. Аксинча, 3-омилли ПМК 4-омилли ПМК га қараганда эндоген тромбиннинг ҳосил бўлишида нейтраллаштирувчи ўзгаришларга анча яққол ва анча тезкор умумий таъсир кўрсатган.

Шунингдек, ривароксабан ФҚТВ ва HerTestни дозага боғлиқ тарзда оширади; бироқ,

ривароксабаннинг фармакодинамик самараларини баҳолаш учун ушбу параметрлардан фойдаланиш тавсия этилмайди. Розаря препарати билан даволаш даврида қон ивиши параметрларининг мониторингини ўтказиш одатда талаб этилмайди. Бироқ, агар бунинг учун клиник асос бўлса, ривароксабан концентрацияси Ха анти-омилининг тўғриланган миқдорий тести ёрдамида аниқланиши мумкин.

#### *Болалар*

Протромбин вақт (Neoplastin), ФҚТВ, ва Ха тестининг калибрланган миқдорий анти-омил ёрдамида ўлчанган ривароксабаннинг концентрация қийматлари, болаларнинг қон плазмасидаги концентрациялар билан узвий корреляцияланади. Ха анти-омил концентрацияси ва плазмали концентрация ўртасидаги корреляция 1 га яқин бўлган оғиш билан пропорционал ҳисобланади. Қон плазмасида мувофиқ концентрациялар билан таққослаш бўйича Ха анти-омили концентрациясининг анча юқори ёки анча паст қийматлари билан индивидуал тафовутлар юзага келиши мумкин. Розаря препарати билан даволаш даврида қон ивиши параметрлари мониторингини ўтказиш талаб этилмайди. Бироқ, агар бунинг учун клиник асослар мавжуд бўлса, ривароксабан концентрацияси тестнинг калибровкаланган миқдорий Ха анти-омили ёрдамида мкг/л.да ўлчанган бўлиши мумкин. Болаларнинг қон плазмасида ривароксабаннинг концентрациясини миқдорий баҳолаш учун тестнинг Ха анти-омили қўлланилишида миқдорий баҳолашнинг пастки чегарасини ҳисобга олиш зарур. Самарадорлик ёки хавфсизлик ҳолатлари учун чегара қийматлар аниқланмаган.

#### Клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги

*Тос-сон ёки тизза бўғимини протезлаш бўйича режалар жарроҳлик аралашуви ўтказиладиган катта ёшли пациентларда ВТЭни олдини олиш.*

Ривароксабан клиник тадқиқотларининг дастури ВТЭни, яъни, оёқларда кенг кўламли ортопедик амалиёти ўтказиладиган пациентларда проксимал ва дистал ЧВТ ва ЎАТЭни олдини олиш учун ривароксабаннинг самарадорлигини тасдиқлаш мақсадида ишлаб чиқилган эди. RECORD дастури доирасида III-фаза назорат қилинадиган рандомизация қилинган икки томонлама яширин тадқиқотларда 9500 нафар пациентлар иштирок этди (7050 – тос-сон бўғимини тотал эндопротезланиши ва 2531 - тизза бўғимини тотал эндопротезланиши). Жарроҳлик аралашувидан кейин камида 6 соат ўтгандан кейин қўлланилиши бошланган суткада бир марта 10 мг ривароксабан жарроҳлик амалиётигача 12 соат олдин қўлланилиши бошланган суткада бир марта 40 мг эноксапарин билан таққосланган.

III-фаза барча 3та тадқиқотларда (1-жадвалга қаранг) умумий ВТЭ (венография ёрдамида аниқланувчи ҳар қандай тур, ёки ҳалокатли оқибатсиз ва ўлимсиз клиник яққол кўринишга эга бўлган ЧВТ, ЎАТЭ) ва салмоқли ВТЭ (ҳалокатли оқибатсиз ва ВТЭ билан боғлиқ бўлган ўлимсиз просимал ЧВТ, ЎАТЭ) - самарадорлигини баҳолашнинг олдиндан аниқланган бирламчи ва асосий иккиламчи якуний нукталарини юзага келиш тез-тезлигини аҳамиятли пасайтирган. Бундан ташқари, барча учта тадқиқотларда клиник яққол кўринишга эга бўлган ВТЭнинг (ҳалокатли оқибатларсиз, ВТЭ билан боғлиқ бўлган ўлимсиз клиник яққол кўринишга эга бўлган ЧВТ, ЎАТЭ) ривожланиш тез\*-тезлиги эноксапарин қабул қилган пациентларга қараганда пастроқ бўлган.

Хавфсизлигини баҳолашнинг асосий якуний нуктаси (кўламли қон кетиш) 10 мг ривароксабан ва 40 мг эноксапарин қабул қилган пациентларда қиёсланувчи ривожланиш тез-тезлиги билан таснифланган.

**1-жадвал: III-фаза клиник тадқиқотларида самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш натижалари**

	<b>RECORD 1</b>	<b>RECORD 2</b>	<b>RECORD 3</b>
<b>Тадқиқот популяцияси</b>	<b>4 541та пациентларга тос-сон бўғимининг тотал эндопротезланиши ўтказилган</b>	<b>2 509та пациентларга тос-сон бўғимининг тотал эндопротезланиши ўтказилган</b>	<b>2 531та пациентларга тизза бўғимининг тотал эндопротезланиши ўтказилган</b>

Препаратнинг дозаси ва жарроҳлик амалиётидан кейин қўллаш давомийлиги	Ривароксабан 10 мг суткада бир марта 35 ± 4 кун	Эноксапарин 40 мг суткада бир марта 35 ± 4 кун		Ривароксабан 10 мг суткада бир марта 35 ± 4 кун	Эноксапарин 40 мг суткада бир марта 12 ± 2 кун		Ривароксабан 10 мг суткада бир марта 12 ± 2 кун	Эноксапарин 40 мг суткада бир марта 12 ± 2 кун	
ВТЭ, жами	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Салмоқли ВТЭ	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Клиник яққол ВТЭ	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Кўламли қон кетишлар	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

III-фаза тадқиқотлари умумлаштирилган натижаларининг таҳлили суткада бир марта 40 мг эноксапарин билан таққосланганда суткада бир марта 10 мг ривароксабаннинг қўлланилишида умумий ВТЭ, салмоқли ВТЭ ва клиник яққол кўринишга эга бўлган ЧВТни пасайтиришга нисбатан ўтказилган алоҳида тадқиқотлардан олинган маълумотларни тасдиқлади.

RECORD дастурининг III-фаза тадқиқотларидан ташқари ҳақиқий клиник амалиёт шароитларида фармакологик тромбобпрофилактика бошқа турлари билан (стандарт даволаш) ривароксабанни таққослаш мақсадида тос-сон ёки тизза бўғимида кўламли ортопедик жарроҳлик амалиёти ўтказилган 17413та пациентлар иштирокида рўйхатдан ўтгандан кейинги, ноинтервенцион, очиқ когортали тадқиқот (XAMOS) ўтказилган. Клиник яққол кўринишга эга бўлган ВТЭ ривароксабан гуруҳидаги 57та (0,6 %) пациентларда ва стандарт даволаш гуруҳидаги 88та (1,0 %) пациентларда юзага келган ( $n = 8635$ ; хавф нисбати (ХН) = 0,63; 95 % ИО: 0,43-0,91); хавфсизликни баҳолаш популяцияси). Кўламли қон кетишлар ривароксабан ва стандарт даволаш гуруҳларида мувофиқ тарзда 35 (0,4 %) ва 29 (0,3 %) пациентларда қайд этилган (ХН = 1,10; 95 % ИО: 0,67-1,80). Шундай қилиб, натижалар базавий рандомизацияланган тадқиқотлар билан келишилган.

*ЧВТ, ЎАТЭни даволаш ва ЧВТ ва ЎАТЭ қайталанишини олдини олиш*

Ривароксабан клиник тадқиқотларининг дастури ўткир ЧВТ ва ЎАТЭни бошланғич ва кейинги даволашда ва ЧВТ ва ЎАТЭ қайталанишини олдини олиш учун ривароксабаннинг самарадорлигини намоён қилиш мақсадида режалаштирилган.

12800дан ортиқ пациентлар 4 та рандомизация қилинган, назорат қилинувчи III-фаза клиник тадқиқотларда ((Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) текширилган, ва, бундан ташқари, Einstein DVT ва Einstein PE тадқиқотлари натижаларининг олдиндан режалаштирилган бирлаштирилган таҳлил ўтказилган. Барча тадқиқотларда даволашнинг умумий мажмуаланган давомийлиги 21 ойгача муддатни ташкил қилган.

Einstein DVT тадқиқотида ўткир ЧВТ бўлган 3449 та пациентлар ЧВТ дан даволанган ва ЧВТ ва ЎАТЭ қайталанишини олдини олувчи муолажаларини олган (клиник яққол кўринишга эга бўлган ЎАТЭ билан келиб тушган пациентлар ушбу тадқиқотга қўйилмаган). Тадқиқотчининг клиник баҳосига қараб, даволаш давомийлиги 3, 6 ёки 12 ойни ташкил қилган.

Ўткир ЧВТни даволашнинг биринчи 3 ҳафтасида суткада икки марта 15 мг ривароксабан қўлланилган, кейин эса суткада бир марта 20 мг ривароксабан қўлланилган.

Einstein PE тадқиқотида ўткир ЎАТЭ бўлган 4382та пациентлар ЎАТЭ юзасидан даволанган ва ЧВТ ва ЎАТЭ қайталанишини олдини олиш муолажаларини олган. Тадқиқотчининг клиник баҳосига қараб, даволаш давомийлиги 3, 6 ёки 12 ойни ташкил қилган.

Ўткир ЎАТЭни дастлабки даволаш учун 3 ҳафта давомида суткада икки марта 15 мг ривароксабан қўлланилган, кейин эса суткада бир марта 20 мг ривароксабан қўлланилган.

Einstein DVT тадқиқотида ҳам, Einstein PE тадқиқотида ҳам эноксапарин таққослаш препарати бўлган, у протромбин вақт/ХМН кўрсаткичлари терапевтик диапазонга ( $\geq 2,0$ ) эришмагунга қадар К витамини

антагонистлари билан мажмуада камида 5 кун давомида қўлланилган. Даволаш 2,0-3,0 терапевтик диапазонида протромбин вақт/ХМН кўрсаткичларини қўллаб туриш учун тузатиш киритилган дозадаги КВА билан давом эттирилган.

Einstein Extension тадқиқотида ЧВТ ёки ЎАТЭ бўлган 1197 нафар пациентлар ЧВТ ва ЎАТЭ қайталанишларини олдини олиш чоралари ўтказилаётганда ўрганилган. Даволаш давомийлиги ВТЭнинг 6-ойлик ёки 12-ойлик даволанишини яқунлаган пациентларда қўшимча 6 ёки 12 ойни ташкил қилган (тадқиқотчининг клиник баҳоси бўйича). Суткада бир марта 20 мг ривароксабан қўлланилиши плацебо билан таққосланган.

Einstein DVT, PE ва Extension тадқиқотларида самарадорликни баҳолашнинг бир хил олдиндан аниқланган бирламчи ва иккиламчи мезонлари қўлланилган. Ҳалокатли оқибат билан ёки усиз ЧВТ ёки ЎАТЭ қайталанишининг мажмуаси каби аниқланадиган клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ВТЭ самарадорликни баҳолашнинг бирламчи мезони бўлган. Самарадорликни баҳолашнинг иккинчи мезони ҳалокатли оқибатсиз ёки умумий ўлимсиз ЧВТ ёки ЎАТЭ қайталанишининг мажмуаси каби аниқланган.

Einstein Choice тадқиқотида тасдиқланган клиник яққол кўринишдаги ЧВТ ва/ёки ЎАТЭ бўлган, 6-12-ойлик антикоагулянт даволашни яқунлаган 3396 нафар пациентлар ҳалокатли оқибатга эга бўлган ЎАТЭни олдини олиш ёки ҳалокатли оқибатсиз клиник яққол кўринишга эга бўлган ЧВТ ёки ЎАТЭ қайталанишига нисбатан ўрганилган. Терапевтик дозада антикоагулянт даволашни давом эттириш кўрсатмаси бўлган пациентлар тадқиқотга киритилмаган. Даволаш давомийлиги рандомизациянинг якка тартибдаги санасига қараб (медиана: 351 кун) 12 ойни ташкил қилган. Суткада бир марта 20 мг ривароксабаннинг ва суткада бир марта 10 мг ривароксабаннинг қўлланилиши суткада бир марта 100 мг КСА қўлланилиши билан таққосланган.

Самарадорлигини баҳолашнинг бирламчи мезони бўлиб ҳалокатли оқибат билан ёки усиз ЧВТ, ЎАТЭ қайталаниши мажмуаси каби аниқланадиган клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ВТЭ бўлган.

Einstein DVT тадқиқотида (2-жадвалга қаранг) самарадорликнинг бирламчи мезони бўйича эноксапарин/КВАга қараганда ривароксабан анча самаралироқ бўлган ( $p < 0,0001$  (кам бўлмаган самарадорлик мезони); ХН = 0,680 (0,443-1,042),  $p = 0,076$  (анча юқори самарадорлик мезони)). Дастлаб аниқланган соф клиник фойда (самарадорликни бирламчи мезони плюс кўламли қон кетишлар) ривароксабаннинг фойдасига ОР 0,67 ((95% ИО: 0,47-0,95), номинал  $p = 0,027$ ) билан қайд этилган. ХМН кўрсаткичлари даволашнинг ўртача давомийлиги 189 кун бўлганида ўртача 60,3 % вақт давомида ва 3, 6 ва 12 ойлик режалаштирилган даволаш гуруҳларида тегишли тарзда 55,4 %, 60,1 % ва 62,8 % вақт давомида терапевтик диапазон чегараларида бўлган. Эноксапарин/КВА гуруҳида тенг ўлчамдаги терцилларда марказ бўйича (ХМНнинг ўрнатилган оралигидаги вақт 2,0-3,0) ўртача ТТР даражаси ва қайталанувчи ВТЭнинг юзага келиш тез-тезлиги (ўзаро таъсир учун  $p = 0,932$ ) ўртасидаги яққол алоқа мавжуд бўлмаган. Марказдаги энг юқори терцилда варфаринга қараганда ривароксабан учун ХН 0,69ни ташкил қилган (95 % ИО: 0,35-1,35).

Хавфсизликни баҳолаш бўйича бирламчи (кўламли ёки клиник аҳамиятли кўламли бўлмаган қон кетишлар) ҳамда иккиламчи (кўламли қон кетишлар) мезоннинг тез-тезлиги иккала гуруҳда ҳам ўхшаш бўлган.

**2-жадвал. Einstein DVTнинг III-фаза тадқиқотларида самарадорлик ва хавфсизликни баҳолаш натижалари**

Тадқиқот популяцияси	Клиник яққол кўринишга эга ЧВТ бўлган 3449та пациентлар	
	Ривароксабан <sup>a)</sup> 3, 6 ёки 12 ой N = 1 731	Эноксапарин/КВА <sup>b)</sup> 3, 6 ёки 12 ой N = 1 718
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ВТЭ	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ЎАТЭ	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ЧВТ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)

Клиник яққол кўринишга эга бўлган ЎАТЭ ва ЧВТ	1 (0,1 %)	0
ЎАТЭ ўлим оқибати билан/ўлим, бунда ЎАТЭни истисно қилиб бўлмайди	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Кўламли ёки клиник аҳамиятли кўламли бўлмаган қон кетиш	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Кўламли қон кетишлар	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

а) Ривароксабан 15 мг суткада икки марта 3 ҳафта давомида, кейин эса 20 суткада бир марта

б) Эноксапарин КВАни бир вақтда ва кейинчалик қўллаш билан камида 5 кун

\*  $p < 0,0001$  (дастлаб ўрнатилган  $XH=2,0$  билан кичик бўлмаган самарадорлик);  $XH = 0,680$  (0,443-1,042),  $p = 0,076$  (анча юқори самарадорлик)

Einstein PE тадқиқотида (3-жадвалга қаранг) ривароксабан самарадорликни баҳолашнинг бирламчи мезони нуқтаи назаридан эноксапарин/КВАга қараганда кўпроқ самарали бўлган ( $p = 0,0026$  (кўпроқ самарадорлик мезони);  $XH = 1,123$  (0,749-1,684)). Олдиндан аниқланган соф клиник фойда (самарадорликнинг бирламчи мезони плюс кўламли қон кетишлар)  $XH = 0,849$  билан қайд этилган ((95 % ИО: 0,633-1,139), номинал қиймат  $p=0,275$ ). ХМН кўрсаткичлари даволашнинг ўртача давомийлиги 125 кун бўлганида ўртача 63 % вақт давомида ва 3, 6 ва 12 ойлик режалаштирилган даволаш гуруҳларида тегишли тарзда 57 %, 62 % ва 65 % вақт давомида терапевтик диапазон чегараларида бўлган. Эноксапарин/КВА гуруҳида тенг ўлчамдаги терцилларда марказ бўйича (ХМНнинг ўрнатилган оралиғидаги вақт (Time in Target INR Range) 2,0-3,0) ўртача ТТР даражаси ва қайталанувчи ВТЭнинг юзага келиш тез-тезлиги (ўзаро таъсир учун  $p = 0,82$ ) ўртасидаги яққол алоқа мавжуд бўлмаган. Марказдаги энг юқори терцилда варфаринга қараганда ривароксабан учун  $XH 0,642$ ни ташкил қилган (95 % ИО: 0,277-1,484).

Хавфсизликни баҳолашнинг бирламчи мезонлари учун тез-тезлик кўрсаткичлари (кўламли ёки клиник аҳамиятли кўламли бўлмаган қон кетишлар) эноксапарин/КВА (11,4 % (274/2405)) билан даволаш гуруҳига қараганда ривароксабан билан даволаш гуруҳида бироз пастроқ бўлган (10,3 % (249/2412)). Хавфсизликни баҳолашнинг иккиламчи мезонлари учун тез-тезлик кўрсаткичлари (кўламли қон кетишлар)  $XH=0,493$  (95 % ИО: 0,308-0,789) билан эноксапарин/КВА (2,2 % (52/2405)) гуруҳига қараганда ривароксабан гуруҳида пастроқ бўлган (1,1 % (26/2412)).

**3-жадвал. Einstein PEнинг III-фаза тадқиқотларида самарадорлик ва хавфсизликни баҳолаш натижалари**

Тадқиқот популяцияси	Ўткир клиник яққол кўринишга эга бўлган ЎАТЭ бўлган 4 832та пациентлар	
	Ривароксабан <sup>а)</sup> 3, 6 ёки 12 ой N = 2 419	Эноксапарин/КВА <sup>б)</sup> 3, 6 ёки 12 ой N = 2 413
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ВТЭ	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ЎАТЭ	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ЧВТ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган ЎАТЭ ва ЧВТ	0	2 ( $<0,1$ %)
ЎАТЭ ўлим оқибати билан/ўлим, бунда ЎАТЭни истисно қилиб бўлмайди	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Кўламли ёки клиник аҳамиятли кўламли бўлмаган қон кетиш	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Кўламли қон кетишлар	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

а) Ривароксабан 15 мг суткада икки марта 3 ҳафта давомида, кейин эса 20 суткада бир марта

б) Эноксапарин КВАни бир вақтда ва кейинчалик қўллаш билан камида 5 кун

\*  $p < 0,0026$  (олдиндан ўрнатилган ХН = 2,0 билан кичик бўлмаган самарадорлик); ХН = 1,123 (0,749-1,684)

Einstein DVT ва PE тадқиқотларида оқибатларнинг олдиндан режалаштирилган умумлаштирилган таҳлили ўтказилган (4-жадвалга қаранг).

**4-жадвал. Einstein DVT ва Einstein PE III-фаза тадқиқотларнинг умумлаштирилган таҳлилида самарадорлик ва хавфсизликни баҳолаш натижалари**

Тадқиқот популяцияси	Ўткир клиник яққол кўринишга эга бўлган ЧВТ ёки ЎАТЭ бўлган 8 281та пациентлар	
	Ривароксабан <sup>а)</sup> 3, 6 ёки 12 ой N = 4 150	Эноксапарин/КВА <sup>б)</sup> 3, 6 ёки 12 ой N = 4 131
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ВТЭ	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ЎАТЭ	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ЧВТ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган ЎАТЭ ва ЧВТ	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
ЎАТЭ ўлим оқибати билан/ўлим, бунда ЎАТЭни истисно қилиб бўлмайди	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Кўламли ёки клиник аҳамиятли кўламли бўлмаган қон кетиш	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Кўламли қон кетишлар	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

а) Ривароксабан 15 мг суткада икки марта 3 ҳафта давомида, кейин эса 20 суткада бир марта

б) Эноксапарин КВАни бир вақтда ва кейинчалик қўллаш билан камида 5 кун

\*  $p < 0,0001$  (олдиндан ўрнатилган ХН = 1,75 билан кичик бўлмаган самарадорлик); ХН = 0,886 (0,661-1,186)

Олдиндан аниқланган соф клиник фойда - дори препарати тайинланишининг мақсадга мувофиқлиги кўрсаткичи, у унинг самарадорлигини ва хавфсизлигини қиёслайди (самарадорликни бирламчи самарадорлиги плус кўламли қон кетишлар), умумлаштирилган таҳлилда ХН = 0,771 ((95 % ОИ: 0,614-0,967), номинал қиймат  $p = 0,0244$ ) билан қайд этилган).

Einstein Extension тадқиқотида (5-жадвалга қаранг) ривароксабан самарадорликни баҳолашнинг бирламчи ва иккиламчи мезонлари нуктаи назаридан плацебога қараганда самаралироқ бўлган. Хавфсизликни баҳолашнинг бирламчи мезони бўйича (кўламли қон кетишлар) плацебога қараганда суткада бир марта 20 мг ривароксабани қабул қилган пациентларда ушбу мезоннинг аҳамиятли бўлмаган, сон жиҳатдан анча юқори бўлган учрашиш тез-тезлиги кузатилган. Хавфсизликни баҳолашнинг иккиламчи мезонлари (кўламли ёки клиник аҳамиятли кўламли бўлмаган қон кетишлар) плацебога қараганда суткада бир марта 20 мг ривароксабани қабул қилган пациентларда анча юқори тез-тезликни намойиш этди.

**5-жадвал. Einstein Extensionнинг III-фаза тадқиқотларида самарадорлик ва хавфсизликни баҳолаш натижалари**

Тадқиқот популяцияси	1197 пациентлар қайталанувчи ВТЭни даволашни ва олдини олишни давом эттирган	
	Ривароксабан <sup>а)</sup> 6 ёки 12 ой N = 602	Плацебо 6 ёки 12 ой N = 594
Препаратнинг дозаси ва қўллаш давомийлиги		

Тадқиқот популяцияси	1197 пациентлар қайталанувчи ВТЭни даволашни ва олдини олишни давом эттирган	
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ВТЭ	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ЎАТЭ	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ЧВТ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
ЎАТЭ ўлим оқибати билан/ўлим, бунда ЎАТЭни истисно қилиб бўлмайди	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Кўламли қон кетишлар	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Клиник аҳамиятли кўламли бўлмаган қон кетиши	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

а) Ривароксабан 20 мг суткада бир марта

\*  $p < 0,0001$  (анча юқори самарадорлик), ОР = 0,185 (0,087-0,393)

Einstein Choicе тадқиқотларида (6-жадвалга қаранг) самарадорликни баҳолашнинг бирламчи мезони бўйича 20 мг ва 10 мг ривароксабан 100 мг ацетилсалицил кислотага қараганда самаралироқ бўлган. Хавфсизликнинг асосий мезони (кўламли қон кетишлар) 100 мг АКСга қараганда суткада бир марта 20 мг ва 10 мг ривароксабани қабул қилган пациентларда ўхшаш бўлган.

**6-жадвал. Einstein Choicенинг III-фаза тадқиқотларида самарадорлик ва хавфсизликни баҳолаш натижалари**

Тадқиқот популяцияси	3396та пациентлар қайталанувчи ВТЭни олдини олишни давом эттирган		
	Ривароксабан 20 мг суткада бир марта N = 1 107	Ривароксабан 10 мг суткада бир марта N = 1 127	АСК, 100 мг суткада бир марта N = 1 131
Даволашнинг ўртача давомийлиги [квартиларо оралиқ]	349 [189-362] кун	353 [190-362] кун	350 [186-362] кун
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ВТЭ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ЎАТЭ	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган қайталанувчи ЧВТ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
ЎАТЭ ўлим оқибати билан/ўлим, бунда ЎАТЭни истисно қилиб бўлмайди	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган ВТЭ, МИ, инсульт ёки	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)

МНТдан ташқари тизимли эмболия			
Кўламли қон кетишлар	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Клиник аҳамиятли кўламли бўлмаган қон кетиши	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Клиник яққол кўринишга эга бўлган ВТЭ ёки кўламли қон кетиш (соф клиник фойда)	23 (2,1 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	53 (4,7 %)

\*  $p < 0,001$  (анча юқори самарадорлик) ривароксабан 20 мг суткада бир марта АСК 100 мг суткада бир марта билан таққосланганда; ХН = 0,34 (0,20-0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (анча юқори самарадорлик) ривароксабан 10 мг суткада бир марта АСК 100 мг суткада бир марта билан таққосланганда; ХН = 0,26 (0,14-0,47)

+ ривароксабан 20 мг суткада бир марта АСК 100 мг суткада бир марта билан таққосланганда; ХН = 0,44 (0,27-0,71),  $p = 0,0009$  (номинал)

++ ривароксабан 10 мг суткада бир марта АСК 100 мг суткада бир марта билан таққосланганда; ХН = 0,32 (0,18-0,55),  $p < 0,0001$  (номинал)

EINSTEIN дастурининг III-фаза тадқиқотларидан ташқари ВТЭ оқибатларнинг, шу жумладан қайталанишларининг, кўламли қон кетишлар ва ўлим ҳолатларининг марказлаштирилган баҳоланиши билан истиқболли, ноинтервенцион, очиқ, когортали тадқиқот (XALIA) ўтказилган. Ўткир ЧВТ бўлган 5142 нафар пациентлар клиник амалиётда стандарт антикоагулянт даволаш билан таққослаш бўйича ривароксабаннинг узоқ муддатли хавфсизлигини баҳолаш учун тадқиқотга киритилган. Ривароксабани қўллаш фониди салмоқли қон кетишларнинг, ВТЭ қайталанишларининг ва умумий ўлим даражасининг ривожланиш тез-тезлиги тегишли тарзда 0,7 %, 1,4 % ва 0,5 %ни ташкил қилган. Пациентларнинг дастлабки характеристикаларида, жумладан ёши, хавфли ўсмалар мавжудлиги ва буйрак фаолиятининг бузилишида фарқлар кузатилган. Ўлчанган дастлабки фарқларни ҳисобга олиш учун мойиллик кўрсаткичларининг олдиндан аниқланган стратификацияланган таҳлили қўлланилган, аммо, шунга қарамай, таҳлил натижаларига қолдиқли нотўғри омиллар таъсир этиши мумкин. Кўламли қон кетишлар, қайталанувчи ВТЭ ва умумий ўлим даражасининг тез-тезлиги бўйича ривароксабан билан стандарт даволашни таққослаш учун тузатиш киритилган ХН тегишли тарзда 0,77 (95 % ИО: 0,40-1,50), 0,91 (95 % ИО: 0,54-1,54) ва 0,51 (95 % ИО: 0,24-1,07)ни ташкил қилган. Клиник амалиётда ушбу натижалар ушбу кўрсатма бўйича қўллашда хавфсизликнинг ўрнатилган профили билан келишилади.

#### Болалар популяцияси

*Болаларда ВТЭ даволаш ва ВТЭ қайталанишини олдини олиш*

Жами тасдиқланган ўткир ВТЭ бўлган 727 болалар, улардан 528 таси ривароксабани қабул қилган, 6 та очиқ кўп марказли педиатрик тадқиқотларда иштирок этган. Тана вазнига боғлиқ ҳолда туғилганидан 18 ёшгача пациентларда суткада бир марта 20 мг дозада ривароксабани қабул қилган, ЧВТ бўлган қатта пациентларда кузатиладиган ўхшаш ривароксабаннинг таъсир қилишига олиб келган, бу III-фаза тадқиқоти билан тасдиқлаб берилган (Фармакокинетикаси бўлимга қаранг).

EINSTEIN Junior III-фаза тадқиқотлари ўзи билан тасдиқланган ўткир ВТЭ бўлган 500 та болалар (туғилгандан < 18 ёшгача бўлган болалар) иштирокидаги рандомизацияланган фаол назорат қилинувчи очиқ кўп марказли клиник тадқиқотни тақдим этган.

Тадқиқотда 12 ёшдан < 18 ёшгача бўлган 276 болалар, 6 ёшдан < 12 ёшгача бўлган 101 та болалар, 2 ёшдан < 6 ёшгача бўлган 69 та болалар ва < 2 ёшда бўлган 54 та болалар иштирок этган.

ВТЭ индекси марказий веноз катетор (МВК-ВТЭ; ривароксабан гуруҳида 90/335 пациентлар, таққослаш гуруҳида 37/165 пациентлар), қаттиқ мия қобиғи синуслари тромбози (ҚМКСТ; ривароксабан гуруҳида 74/335 пациентлар, таққослаш гуруҳида 43/165 пациентлар) ва барча қолганлар, жумладан ЧВТ ва ўпкаларнинг шишиши (ЎАТЭ) (но-МВК-ВТЭ; ривароксабан гуруҳида 171/335 пациентлар, таққослаш гуруҳида 84/165 пациентлар) билан боғлиқ бўлган ВТЭ каби

таснифланган. 12 ёшдан < 18 ёшгача бўлган болаларда индекс тромбознинг анча тез-тез учрайдиган белгиси 211 та пациентларда (76,4%) но-МВК-ВТЭ бўлган; 6 ёшдан < 12 ёшгача бўлган болаларда ва 2 ёшдан < 6 ёшгача бўлган болаларда ҚМҚСТ мувофиқ тарзда 48 та пациентларда (47,5%) ва 35 та пациентларда (50,7%) аниқланган; 2 ёшгача бўлган болаларда эса МВК-ВТЭ 37 та пациентларда (68,5%) аниқланган. Ривароксабан гуруҳида ҚМҚСТ бўлган < 6 ойлик болалар бўлмаган. ҚМҚСТ бўлган 22 та пациентларда МНТ инфекцияси аниқланмаган (ривароксабан гуруҳида 13та пациентлар ва таққослаш гуруҳида 9 та пациентлар).

ВТЭ 438 (87,6%) болаларда персистирланувчи, транзитор ёки персистент каби, ёки хавфнинг ўткинчи омиллари каби қўзғатилган бўлиши мумкин.

Пациентлар камида 5 кун давомида терапевтик дозаларда НФГ, ПМГ ёки фондапаринуксининг бошланғич дозасини қабул қилганлар ва тана вазнига нисбатан тузатиш киритилган дозада ривароксабанни қабул қилган гуруҳда ёки 3-ойлик тадқиқот қилинувчи даволашнинг (гепаринлар, КВА) давомида таққослаш гуруҳида (МВК-ВТЭ бўлган < 2 ёш болалар учун 1 ой давомида) 2:1 рандомизация қилинган. Асосий тадқиқот қилинувчи даволаш якунида тадқиқот бошида олинган диагностик кўзга кўринмайдиган тест такрорланган, агар бунинг клиник имкониятли бўлса. Ушбу босқичда тадқиқот қилинувчи даволашни тўхтатилиши ёки, тадқиқотчининг ихтиёри бўйича, жами 12 ойгача (МВК-ВТЭ бўлган < 2 ёш болалар учун 3 ойгача) давом эттирилиши мумкин бўлган.

Самарадорликнинг бирламчи мезони бўлиб симптоматик қайталанувчи ВТЭ бўлган. Хавфсизликни бирламчи мезони бўлиб ноқўламли қон кетишларнинг қўламли ёки клиник аҳамиятли мажмуалари бўлган. Самарадорлик ва хавфсизлик бўйича барча натижалар даволашни тайинлаш ҳақида тасаввурга эга бўлмаган мустақил қўмита томонидан марказлашган ҳолда баҳоланган. Самарадорлик ва хавфсизлик натижалари қуйидаги 7- ва 8-жадвалларда тақдим этилган.

ВТЭ қайталанишлари ривароксабан гуруҳидаги 335 пациентлардан 4 тасида ва таққослаш гуруҳидаги 165 пациентлардан 5 тасида юзага келган. Қўламли ёки клиник аҳамиятли ноқўламли қон кетишларнинг бирлашиши ривароксабан қабул қилган 329 пациентлардан 10 тасида (3%), ва таққослаш препаратини қабул қилган 162 пациентлардан 3 тасида (1,9%) қайд этилган. Тоза клиник фойда (симптоматик қайталанувчи ВТЭ плус қўламли қон кетишлар) ривароксабан гуруҳидаги 335 пациентлардан 4 тасида ва таққослаш гуруҳидаги 165 пациентлардан 7 тасида қайд этилган. Такрорий визуализацияда тромболитик шикастланишнинг меъёрлашиши ривароксабан қабул қилган 335 пациентлардан 128 тасида ва таққослаш гуруҳидаги 165 пациентлардан 43 тасида кузатилган. Ушбу натижалар умуман олганда ёш гуруҳлари ўртасида таққосланувчи бўлган. Ривароксабан гуруҳида даволаш вақтида юзага келган ҳар қандай қон кетиши бўлган 119 (36,2%) болалар бўлган, таққослаш гуруҳида эса бундай болалар 45та (27,8%) бўлган.

#### 7-жадвал: Даволашнинг асосий даври якунида самарадорлик натижалари

Ҳолатлар	Ривароксабан N=335*	Таққослаш препарати N=165*
ВТЭ қайталаниши (самарадорликни бирламчи мезони)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Бирикма: ВТЭ симптоматик қайталаниши + такрорий визуализацияда симптомсиз ёмонлашиш	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Бирикма: ВТЭ симптоматик қайталаниши + такрорий визуализацияда симптомсиз ёмонлашиш + такрорий визуализацияда ўзгаришларсиз	21 (6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
Такрорий визуализацияда меъёрлашиш	128 (38,2%, 95% CI	43 (26,1%, 95% CI

	33,0% - 43,5%)	19,8% - 33,0%)
Бирикма: ВТЭ симптоматик қайталаниши + кўламли қон кетишлар (тоза клиник фойда)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Фатал ёкинофатал ўпка эмболияси	1 (0,3%, 95% CI 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% - 3,1%)

\* таҳлил учун тўлиқ танлов, ранджомизацияланган барча болалар

#### 8-жадвал: Даволашнинг асосий даври якунида хавфсизлик натижалари

	Ривароксабан N=335*	Таққослаш препарати N=165*
Бирикма: кўламли қон кетишлар + клиник аҳамиятли ноқўламли қон кетишлар (хавфсизликни бирламчи мезони)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Қўлламли қон кетишлар	0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%)
Даволаш вақтида юзага келган ҳар қандай қон кетишлар	119 (36,2%)	45 (27,8%)

\* хавфсизлик таҳлили учун танлов, рандомизация қилинган ва тадқиқот қилинувчи препаратнинг камида 1 дозасини олган барча болалар.

Ривароксабаннинг самарадорлик ва хавфсизлик профили ВТЭ бўлган болаларда ва ЧВТ/ЎАТЭ бўлган катталарда аҳамиятли даражада қиёсланувчи бўлган, бироқ ҳар қандай қон кетишларга эга бўлган пациентларнинг улуши ЧВТ/ЎАТЭ бўлган катталар популяция билан таққослаш бўйича ВТЭ бўлган педиатрик популяцияда юқорироқ бўлган.

Уч карра серопозитивлиги ва тромбоемболик асоратларнинг юқори хавфи билан АФС бўлган пациентлар

Тадқиқотчи томонидан ҳомийлик қилинган якуний нуқталарни яширин баҳолаш билан рандомизация қилинган очиқ кўп марказли тадқиқотда АФС (АФСда барча учта тестлар учун ижобий натижа (уч карра серопозитивлик): югуриксимон антикоагулянтнинг, кардиолипинга антитаналар ва бета-2-гликопротеин Iга антитаналарнинг мавжудлиги) ташхиси қўйилган, намнезда тромбози ва тромбоемболик асоратларнинг юқори хавфи бўлган пациентларда ривароксабан варфарин билан қиёсланиб ўрганилган. 120 та пациентлар киритилганидан кейин варфарин билан даволашга қараганда ривароксабан гуруҳидаги пациентларда тромбоемболик ҳолатлар ривожланишининг юқори тез-тезлиги учраганлиги сабабли тадқиқот муддатидан олдин тўхтатилган. Кузатув даврининг ўртача давомийлиги 569 кунни ташкил қилди. 59 та пациентлар 20 мг дозали (КК < 50 мл/мин бўлган пациентлар учун 15 мг) ривароксабан гуруҳига ва 61 та пациентлар - варфарин гуруҳига (ХМН 2,0-3,0) рандомизация қилинган. Тромбоемболик асоратлар ривароксабан гуруҳига рандомизация қилинган 12% пациентларда кузатилган (ишемик инсультнинг 4 та ҳолати ва МИнинг 3 та ҳолати). Варфарин гуруҳига рандомизация қилинган пациентларда тромбоемболик асоратлар қайд этилмаган. Қўлламли қон кетишлар ривароксабан гуруҳидаги 4 та пациентларда (7 %) ва варфарин гуруҳидаги 2 та пациентларда (3 %) қайд этилган.

#### **Фармакокинетикаси**

Қуйида тақдим этилган маълумотлар катталар популяциясидаги тадқиқотлардан олинган маълумотларга асосланган.

#### Сўрилиши

Ривароксабан тез сўрилади; максимал концентрацияга ( $C_{max}$ ) таблетка қабул қилингандан 2-4 соатдан кейин эришилади.

Ривароксабани ичга қабул қилишдан кейин деярли тўлиқ сўрилади, ва 2,5 мг ва 10 мг таблеткалар

қабул қилинишида унинг биоэришимлиги – оч қоринга ҳам, овқатланишдан кейин ҳам юқори (80-100 %). 2,5 мг ва 10 мг дозаларда қабул қилинишида овқатланиш "концентрация-вақт" эгри чизиғи остидаги майдонга (AUC) ва  $C_{max}$ га таъсир кўрсатмайди.

Сўрилиш даражасининг пастлиги туфайли оч қоринга 20 мг таблетка қабул қилингандан кейин биокираолишлиги 66%ни ташкил қилган. 20 мг таблеткалардаги ривароксабан овқат билан қабул қилинганда таблеткаларни оч қоринга қабул қилиншига қараганда AUC ўртача қийматининг 39%га ошиши кузатилган, бу эса ичга қабул қилишда препаратнинг деярли тўлиқ сўрилиши ва юқори биокираолишлиги далолат беради. Ривароксабан препарати, плёнка қобик билан қопланган 15 ва 20 мг таблеткаларни овқат билан биргаликда қабул қилиш лозим.

Ривароксабан фармакокинетикаси ўрта яқка тартиблараро вериабиллик билан тавсифланади, вариабиллик коэффициентини (CV%) 30 %дан 40 %гача ўзгариб туради.

Ривароксабаннинг сўрилиши унинг меъда-ичак йўлидаги чиқиш жойига боғлиқ. Ингичка ичакнинг проксимал бўлимига ривароксабан грануляти киритилганда AUC ва  $C_{max}$  да тегишли тарзда 29 %га ва 56 %га пасайиши кузатилган. Препарат ингичка ичакнинг дистал бўлимига ёки қўндаланг чамбар ичакка киритилганда ҳам унинг экспозицияси камаяди. Шунинг учун ривароксабанни меъда-ичак йўлига меъдадан узоқроқда киритмаслик лозим, чунки бу сўрилишни ва тегишли тарзда ривароксабаннинг экспозициясини пасайтириши мумкин.

20 мг дозада бутун таблетка ичга қабул қилинишида ривароксабаннинг биокираолишлиги (AUC ва  $C_{max}$ ) майдаланган таблетка кўринишидаги (олма пореси билан аралашмада ёки сувда суспензияланишида) препаратнинг биоэришимлиги билан ҳамда кейинчалик энтерал озукани қабул қилиш билан назогастрал зонд орқали юборилишдаги препаратнинг биокираолишлиги билан қиёсланувчан бўлган. Ривароксабаннинг тахмин қила олинмаган дозага боғлиқ фармакокинетик профилини ҳисобга олиб, мазкур биокираолишлик тадқиқоти маълумотлари натижаларини янада паст дозаларга ҳам қўллаш мумкин.

#### *Болалар*

Болалар ривароксабанни болаларда тегишли дозаларни таъминлаш учун суюқликнинг одатий порцияси билан биргаликда эмизиш ёки овқатланиш вақтида ёки улардан кейин дарҳол ичга қабул қилиш учун таблеткалар ёки суспензиялар кўринишида қабул қилган. Катталарда бўлгани каби болаларда ҳам ривароксабан ичга қабул қилиш учун таблеткалар ёки суспензиялар кўринишида перорал қабул қилишдан кейин тез сўрилган. Ичга қабул қилиш таблеткалари ва суспензиялари ўртасида на сўрилиш тезлигида ва на сўрилиш даражасида фарқлар кузатилмаган. Вена ичига юборилгандан кейин болаларда фармакокинетика ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас, шунинг учун, болаларда ривароксабаннинг мутлақ биокираолишлиги номаълум. Дозаларни оширишда (тана вазнининг мг/кг.да) нисбий биокираолишлигининг пасайиши аниқланган, бунинг натижасида анча юқори дозалар учун, ҳаттоки овқат билан бирга қабул қилишда сўрилишнинг чекланишлари ҳақида тахминлар қилиш мумкин. 15 мг ёки 20 мг дозировадаги таблеткалар кўринишидаги ривароксабанни эмизиш ёки овқатланиш вақтида қабул қилиш керак.

#### Тақсимланиши

Ривароксабан қон плазмаси оқсиллари билан боғланишнинг юқори даражасига эга; у тахминан 92-95 % ни ташкил қилади, ривароксабан асосан зардобли альбумин билан боғланади. Тақсимланиш ҳажми ( $V_{ss}$ ) мўътадил,  $V_{ss}$  тахминан 50 л ни ташкил қилади.

#### *Болалар*

Болаларга нисбатан ўзига хос бўлган плазма оқсиллари билан ривароксабаннинг боғланиши ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас. Ривароксабанни вена ичига юборишдан кейин болалардаги фармакокинетика ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас. Популяциян фармакокинетик моделлаштириш ёрдамидан прогнозлаштирилган ривароксабанни перорал қабул қилишдан кейин болалардаги (ёш оралиғи 0 - <18 ёш)  $V_{ss}$  тана вазнига боғлиқдир ва 82,8 кг тана вазни бўлган субъект учун 113 л ўртача қиймат билан аллометриқ функциялар ёрдамида ифода этилиши мумкин.

#### Биотрансформацияси ва чиқарилиши

Ичга қабул қилишда катта пациентларда ривароксабаннинг қабул қилинган дозасидан тахминан  $\frac{2}{3}$  метаболизмга учратилади ва кейинчалик сийдик билан ва ичак орқали тенг қисмларда чиқарилади. Ичга қабул қилинган дозанинг қолган  $\frac{1}{3}$  қисми фаол буйрак секрецияси ҳисобига асосан ўзгармаган кўринишда бевосита буйрак секрецияси орқали чиқарилади.

Ривароксабан СҮР3А4, СҮР2J2 изоферментлари ёрдамида ҳамда цитохромлар тизимида боғлиқ бўлмаган механизмлар ёрдамида метаболизмга учрайди. Биотрансформациянинг асосий соҳалари морфолин гуруҳининг оксидланиши ва амид алоқаларнинг гидролизи ҳисобланади. *In vitro* шароитида олинган маълумотларга кўра, ривароксабан Р-гр ташувчи-оксиллар ва кўкрак беши ракиннинг резистентлиги оксидли (BCRP) учун субстрат ҳисобланади.

Ўзгармас ривароксабан қон плазмасида энг муҳим бирикма ҳисобланади, асосий ёки фаол айланувчи метаболитлар плазмада аниқланмаган. Тизимли клиренси тахминан 10л/с ни ташкил қиладиган ривароксабан паст клиренсли дори моддалари қаторига киритилиши мумкин. 1 мг доза вена ичига юборилгандан кейин T<sub>1/2</sub> тахминан 4,5 соатни ташкил қилади. Ичга қабул қилинишидан кейин препаратнинг чиқарилиши унинг сўрилиш тезлиги билан чекланади. T<sub>1/2</sub> навқирон текширилувчиларда - 5 соатдан 9 соатгача ва кекса ёшдаги пациентларда - 11-13 соатни ташкил қилади.

#### Болалар популяцияси

Болаларда метаболизм ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас. Ривароксабанни вена ичига юборилишидан кейин фармакокинетика ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас. Ривароксабанни перорал қабул қилинишидан кейин болаларда (0дан < 18 ёшгача) популяцион фармакокинетик моделлаштириш ёрдамида баҳоланган CL тана вазнига боғлиқ бўлади ва 82,8 кг тана вазни бўлган субъектлар учун 8 л/соат ўртача қиймат билан аллометриқ функция ёрдамида ифода этилган бўлиши мумкин. Популяцион фармакокинетик моделлаштириш ёрдамида ҳисоблаб чиқилган ярим чиқариш даврининг (t<sub>1/2</sub>) ўртача геометрик қийматлари ёш ўтиб бориши билан пасаяди ва мувофиқ тарзда ўсмирларда 4,2 соатдан 2-12 ёшдаги болаларда тахминан 3 соатгача ва 0,5- < 2 ёшдаги ва 0,5 ёшдан кичик болаларда 1,9 соатдан 1,6 соатгача ўзгариб туради.

#### Пропорционаллик (нопропорционаллик)

Суткада бир марта 15 мг гача дозада оч қоринга қабул қилинганда ривароксабаннинг фармакокинетикаси деярли пропорционал ҳисобланади. Овқатланишдан кейин 10 мг, 15 мг ва 20 мг таблеткалар қабул қилинишида ичга қабул қилинган дозага нисбатан пропорционаллиги кузатилади. Ривароксабан анча юқори дозаларда қўлланилганда биокираолишлигининг ва сўрилиш тезлигининг пасайиши билан эритиш билан чекланган сўрилиши кузатилади.

#### Пациентларнинг турли гуруҳларида фармакокинетикаси

##### *Жинси*

Катта пациентларда эркаклар ва аёллардаги фармакокинетиканинг клиник аҳамиятли фарқлари бўлмаган. Олинган маълумотларнинг таҳлили турли жинсдаги болаларда ривароксабаннинг экспозициясидаги аҳамиятли фарқларни аниқламади.

##### *Кекса ёшдаги пациентлар (65 ёшдан катта)*

Кекса ёшдаги пациентларда қон плазмасидаги ривароксабаннинг концентрацияси ёш пациентларга қараганда юқорироқ; асосан умумий ва буйрак клиренсининг кўринадиган пасайиши туфайли, ёш пациентларда АУСнинг ўртача қиймати тегишли қийматлардан тахминан 1,5 бараварга юқорироқ. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

##### *Тана вазни*

Катта пациентларда жуда кичик ёки жуда катта тана вазни (50 кгдан паст ва 120 кгдан кўп) қон плазмасидаги ривароксабаннинг концентрациясига атиги аҳамиятсиз таъсир қилади (фарқ 25%дан камини ташкил қилади). Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Болаларда ривароксабан дозаси тана вазнига боғлиқ ҳолда аниқланади. Болалар популяцияси учун олинган маълумотлар таҳлили ривароксабаннинг экспозициясига етарли бўлмаган тана вазни ёки семизликнинг аҳамиятли таъсирини аниқламади.

##### *Этникаро фарқлар*

Европеоид, афроамерика, латиноамерика, япон ёки хитой этник мансублигидаги катта пациентларда фармакокинетиканинг ва фармакодинамиканинг клиник аҳамиятли фарқлари кузатилмаган.

Олинган маълумотлар таҳлили умумий педиатрик популяция билан таққослаш бўйича Япония ва Хитойдан ташқаридаги япон, хитой ёки осиелик этник мансубликдаги болаларда ривароксабаннинг экспозициясида аҳамиятли этникаро фарқларни аниқламади.

##### *Жигар фаолиятининг бузилиши*

Жигар циррози ва жигар етишмовчилигининг енгил даражаси (Чайлд-Пью таснифи бўйича А синфи) бўлган пациентларда ривароксабаннинг фармакокинетикаси соғлом кўнгиллиларнинг назорат

гуруҳидаги мувофиқ кўрсаткичлардан фақат аҳамиятсиз фарқ қилган (ўртача ривароксабан АУСининг 1,2 бараварга ошиши кузатилган). Гуруҳлар ўртасида фармакодинамик хусусиятларнинг аҳамиятли фарклари бўлмаган.

Жигар циррози ва жигар етишмовчилигининг оғирлик даражаси ўртача (Чайлд-Пью таснифи бўйича В синфи) бўлган пациентларда ривароксабаннинг ўртача АУСи соғлом кўнгиллиларга қараганда аҳамиятли (2,3 бараварга) даражада ошган бўлган. Боғланмаган препаратнинг АУСи 2,6 бараварга ошган. Бундай пациентларда, шунингдек буйрак фаолиятининг бузилиш даражаси ўртача бўлган пациентларникига ўхшаб ривароксабаннинг буйраклар орқали чиқарилиши пасайган. Жигар фаолиятининг бузилиши оғир даражада бўлган пациентларда препаратни қўллаш ҳақидаги маълумотлар йўқ.

Соғлом кўнгиллиларга қараганда жигар фаолиятининг бузилиши ўртача оғирликда бўлган пациентларда Ха омили фаоллигини бостирилиши 2,6 бараварга ошган; протромбин вақт кўрсаткичлари ҳам 2,1 бараварга ошган. Жигар етишмовчилиги ўртача даражада бўлган пациентлар ривароксабанга нисбатан анча сезгир, бу эса фармакодинамик самараларнинг ва фармакокинетик параметрларнинг, айниқса препарат концентрацияси ва протромбин вақт ўртасидаги анча узвий ўзаро алоқасининг оқибати ҳисобланади.

Қон кетишининг клиник аҳамиятли хавфини ифодаловчи коагулопатия билан кечувчи жигар касаллиги бўлган пациентларда, шу жумладан Чайлд-Пью таснифи бўйича В ва С синфига мансуб жигар етишмовчилиги билан жигар циррози бўлган пациентларда ривароксабани қўллаш мумкин эмас. Жигар фаолияти бузилиши бўлган болаларда ривароксабаннинг қўлланилиши ҳақидаги клиник маълумотлар мавжуд эмас.

#### *Буйрак фаолиятининг бузилиши*

Буйрак фаолиятининг бузилиши бўлган катта пациентларда КК бўйича баҳоланган буйрак фаолиятининг пасайиш даражасига тескари пропорционал кўринишга эга бўлган ривароксабан "концентрация-вақт" эгри чизиғи остидаги майдонининг ортиши кузатилган.

Буйрак фаолиятининг бузилиш даражаси енгил бўлган (КК 50-80 мл/мин), буйрак фаолиятининг бузилиш даражаси ўртача бўлган (КК 30-49 мл/мин) ёки буйрак фаолиятининг бузилиш даражаси оғир бўлган (КК 15-29 мл/мин) пациентларнинг қон плазмасида ривароксабаннинг концентрациясининг (АУС) тегишли тарзда 1,4-, 1,5- ва 1,6-бараварга ошиши кузатилган.

Буйрак фаолиятининг бузилиши енгил, ўртача ва оғир даражада бўлган пациентларда Ха омили фаоллигининг умумий бостирилиши соғлом кўнгиллиларга қараганда 1,5, 1,9 ва 2 бараварга ошган; Ха омиленинг таъсири оқибатида протромбин вақт ҳам тегишли тарзда 1,3, 2,2 ва 2.4 бараварга узайган.

КК < 15 мл/мин бўлган пациентларда ривароксабани қўллаш ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас. Препарат қон плазмаси оксиллари билан юқори даражада боғланишини инобатга олсак, диализ самара бермайди.

КК < 15 мл/мин бўлган пациентларда қўллаш мумкин эмас. КК 15-29 мл/мин бўлган пациентларда ривароксабани эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим.

Ўртача ёки оғир буйрак етишмовчилиги бўлган 1 ёш ва ундан катта ёшдаги болаларда қўлланилиши ҳақидаги клиник маълумотлар йўқ (копток филтрацияси тезлиги < 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

#### Пациентларда фармакокинетикаси

Ўткир ЧВТни даволаш учун суткада бир марта 20 мг дозада ривароксабани қабул қилган катта пациентларда қўлашдан кейин 2-4 соат ва тахминан 24 соат ўтиб ўртача геометрик концентрацияси (90% прогнозлаш оралиғи) (дозалаш оралиғида тахминан  $C_{max}$  ва минимал концентрацияларга ( $C_{min}$ ) мос келади) тегишли тарзда 215 (22-535) ва 32 (6-239) мкг/л ни ташкил қилган.

Суткада бир марта 20 мг дозани қабул қилаётган ЧВТ бўлган катта пациентларда шундай билан ўхшаш экспозицияга олиб келувчи тана вазнига боғлиқ ҳолда ривароксабани қабул қилаётган ўткир ВТЭ бўлган болаларда дозалар орасидаги оралиқ давомида максимал ва минимал концентрацияни тахминан тақдим этувчи танловнинг вақт оралиқларида ўртача геометрик концентрациялар (оралиқ 90%) 9-жадвалда келтирилган.

**9-жадвал: Дозалаш режимига ва ёшга боғлиқ ҳолда плазмада ривароксабаннинг мувозанатли концентрацияларининг умумлаштирилган статистикаси (ўртача геометрик (оралиқ 90%))**

Вақт оралиқлари								
суткада бир марта	N	12 - < 18 ёш	N	6 -< 12 ёш				
2,5-4h кейин	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24h кейин	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
суткада 2 марта	N	6 -< 12 ёш	N	2 -< 6 ёш	N	0,5 -< 2 ёш		
2,5-4h кейин	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	н.р.		
10-16h кейин	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (н.р.)		
суткада уч марта	N	2 -< 6 ёш	N	туғилгандан - < 2 ёш	N	0,5 -< 2 ёш	N	туғилгандан - < 0,5 ёш
0,5-3h кейин	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h кейин	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

Микдорий аниқлашнинг пастки чегарасидан (МАПГ) паст қийматлар статистикани ҳисоблаш учун 1/2 МАПГга алмаштирилган (МАПГ = 0,5 мкг/л).

#### Фармакокинетик-фармакодинамик боғлиқлиги

Фармакокинетик-фармакодинамик боғлиқлиги – қон плазмасида ривароксабан концентрацияси ва бир қатор фармакодинамик якуний нукталар ўртасидаги ўзаро алоқа (Ха омили фаоллигининг ингибиция қилиниши, протромбин вақт, ФҚТВ, НерТест) кенг диапазондаги дозаларни қўллашдан кейин (суткада икки марта 5-30 мг) баҳоланган. Қон плазмасида ривароксабан концентрацияси ва Ха омили фаоллиги ўртасидаги боғлиқлик  $E_{max}$  ёрдамида максимал тўлиқ таърифланган. Протромбин вақтга тааллуқли ҳолатда эса, пропорционал регрессиянинг модели, одатда, маълумотларни яхшироқ таърифлайди. Турли реагентларга қараб, протромбин вақтни аниқлаш учун эгри чизиқнинг эгилиши аҳамиятли фарқ қилган. Неопластин реагентини қўллашда дастлабки протромбин вақт тахминан 13 с ни, эгилиш эса - 3-4 с/(100 мкг/л)ни ташкил қилган. II- ва III-фаза фармакокинетик-фармакодинамик боғлиқлигини таҳлил қилиш натижалари соғлом кўнгиллилардан олинган маълумотларга мос келган.

#### **Қўлланилиши**

##### **Катталар**

Розаря препарати катталарда қўллашга мўлжалланган.

- Юрак бўлмачаларининг клапанли бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентларда инсулт ва тизимли тромбоземболияни олдини олиш.
- Чуқур веналар тромбози (ЧВТ) ва ўпка артерияси тромбоземболиясини (ЎАТЭ) даволаш ва ЧВТ ва ЎАТЭ рецидивини олдини олишда қўлланилади.

##### **Болалар**

- Бошланғич парентерал антикоагулянт даволашнинг камида 5 кундан кейин 30 кг дан тана вазни бўлган 18 ёшгача болалар ва ўсмирларда веноз тромбоземболияни (ВТЭ) даволаш ва ВТЭ қайталанишини олдини олишда қўлланилади.

#### **Қўллаш усули ва дозалари**

##### Дозалаш тартиби

Катталарда юрак бўлмачаларининг клапанли бўлмаган фибрилляцияси бўлган катта пациентларда инсулт ва тизимли тромбоземболияни олдини олиш.

Розаря препаратининг тавсия этилган дозаси суткада бир марта 20 мг ни ташкил қилади, бу, шунингдек, тавсия этилган суткалик доза ҳисобланади.

Даволаш давомийлиги: инсултни ва тизимли тромбоемболияни олдини олиш фойдаси қон кетишларнинг ривожланиш хавфидан юқори бўлиши шартда даволаш давомли бўлиши керак.

Препарат қабул қилиниши ўтказиб юборилишидаги ҳаракатлар

Розаря препаратини қабул қилиш ўтказиб юборилган тақдирда пациент дарҳол Розаря препаратининг таблеткасини қабул қилиб, кейинги кундан бошлаб, тавсия этилган режимга мувофиқ (суткада бир марта) препаратни мунтазам қабул қилишни давом эттириши лозим.

Аввал ўтказиб юборилган дозани қоплаш учун қабул қилинадиган дозани икки бараварга оширмаслик керак.

*Катталарда ЧВТ ва ЎАТЭ даволашдан ЧВТ ёки ЎАТЭ қайталанишини олдини олиш*

Ўткир ЧВТ ва ЎАТЭни даволашда тавсия этилган бошланғич доза суткада дастлабки 3 ҳафта давомида суткада икки марта 15 мг ни ташкил қилади, кейинчалик ЧВТ ва ЎАТЭни даволаш ва уларни қайталанишини олдини олиш учун суткада бир марта 20 мг дозага ўтилади.

Ўтиб кетувчи жиддий хавф омиллари (масалан, олдинги кенг қўламли жарроҳлик аралшуви ёки жароҳат) сабабли келиб чиққан ЧВТ ёки ЎАТЭ бўлган пациентларда даволаш курсининг минимал давомийлиги (камида 3 ой) қайта кўриб чиқиши лозим. Ўтиб кетувчи жиддий хавф омилларига боғлиқ бўлмаган ЧВТ ёки ЎАТЭ бўлган пациентлар учун, келтириб чиқарилмаган ЧВТ ёки ЎАТЭ бўлган пациентларда ёки анамнезда ЧВТ ёки ЎАТЭ бўлган пациентларда янада узоқроқ даволаш даврини кўриб чиқиш лозим.

ЧВТ ёки ЎАТЭ қайтариллишларини олдини олиш учун даволашни узайтириш зарурати туғилганида (ЧВТ ёки ЎАТЭни даволашнинг камида 6 ойдан кейин) Розаря препаратининг тавсия этилган дозаси суткада бир марта 10 мг ни ташкил қилади. Оғир ёндош касалликлари бўлган пациентлар каби қайталанувчи ЧВТ ёки ЎАТЭнинг юқори хавфи бўлган пациентларга, ёки суткада бир марта 10 мг дозада иккиламчи профилактика сифатида Розаря препаратининг узоқ муддат қўлланилишида қайталанувчи ЧВТ ёки ЎАТЭ ривожланган пациентларга Розаря препаратини суткада бир марта 20 мг дозада тайинлаш зарур.

Қон кетишлар ривожланиши хавфига нисбатан даволашнинг фойдаси синчков баҳолангандан кейин даволаш давомийлиги якка тартибда белгиланади.

	Давомийлиги	Қабул қилиш схемаси	Умумий суткалик дозаси
ЧВТ ва ЎАТЭ даволаш ва қайталанишини олдини олиш	1 кундан 21 кунгача	15 мг суткада икки марта	30 мг
	22-кундан бошлаб	20 мг* суткада бир марта	20 мг
ЧВТ ва ЎАТЭ қайталанишини олдини олиш	ЧВТ ёки ЎАТЭни даволашнинг камида 6 ойдан кейин	10 мг* суткада бир марта ёки 20 мг** суткада бир марта	10 мг ёки 20 мг

\* 10 мг дозада препаратни қабул қилиш зарур бўлганда тегишли дозада чиқариладиган Розаря препаратини қўллаш лозим.

\*\* 20 мг дозада препаратни қабул қилиш зарур бўлганда тегишли дозада чиқариладиган Розаря препаратини қўллаш лозим.

Препаратни қабул қилиш ўтказиб юборилишидаги ҳаракатлар

Агар навбатдаги дозани қабул қилиш суткада икки марта 15 мг доза тартибида (1-21 кун) ўтказиб юборилган бўлса, пациент 30 мг суткалик дозага эришиш учун Розаря препарати таблеткасини дарҳол қабул қилиши керак. Шундай қилиб, 15 мг иккита таблетка бир мартада қабул қилиниши мумкин. Эртаси куни пациент тавсия этилган тартибга мувофиқ суткада икки марта 15 мг препаратни мунтазам қабул қилишни давом эттириши керак.

Агар суткада бир марта дозалаш тартибида дозани қабул қилиш ўтказиб юборилган бўлса, пациент Розаря препаратини таблеткасини дарҳол қабул қилиши ва тавсия этилган тартибга мувофиқ препаратнинг мунтазам қабул қилинишини эртаси куни давом эттириши керак. Ўтказиб юборилган дозани қоплаш учун бир кунда қабул қилинадиган дозани икки бараварга ошириб бўлмайди.

*Дозалаш режими*

*Розаря препарати билан даволашни бошлаш*

18 ёшгача болалар ва ўсмирларда Розаря препарати билан даволаш бошланғич парентерал

антикоагулянт даволашнинг камида 5 кунидан кейин бошланган бўлиши мумкин.

#### *Мос келувчи доза*

Болалар ва ўсмирлар учун Розаря препаратининг дозасини тана вазнига боғлиқ ҳолда ҳисобланади:

- тана вазни 30 кг.дан 50 кг.гача: 15 мг ривароксабаннинг тавсия этилган дозаси кунига бир марта, бу максимал суткалик доза ҳисобланади;
- тана вазни 50 кг ёки ундан ортиқ: 20 мг ривароксабаннинг тавсия этилган дозаси кунига бир марта, бу максимал суткалик доза ҳисобланади;
- тана вазни 30 кг.дан паст бўлган пациентлар учун ичга қабул қилиш учун суспензия тайёрлаш учун гранула шаклидаги препаратни қўллаш зарур.

Мунтазам асосда боланинг вазнини мониторинг қилиш ва дозани қайта кўриб чиқиш зарур. Бу мақбул даволаш дозасини таъминлаш учун зарур. Дозанинг оширилиши фақат тана вазнининг ўзгариши асосида амалга оширилиши керак.

#### *Даволашнинг давомийлиги*

Болаларда ва ўсмирларда Розаря препарати билан даволаш ҳеч бўлмаганда 3 ой давомида давом эттирилиши керак. Даволаш давомийлиги клиник зарурат ҳолатида 12 ойгача узайтирилиши мумкин. Даволашнинг 6 ойдан кейин болаларда дозани пасайтириш фойдасига маълумотлар мавжуд эмас. 3 ойдан ортиқ даволаш давомийлигида фойда-хавф нисбати, тромбоз қайталаниши хавфи ва қон кетишларнинг потенциал хавфини эътиборга олган ҳолда индивидуал баҳолашни керак.

#### *Дозани қабул қилиш ўтказиб юборилгандаги ҳаракатлар*

Ўтказиб юборилган дозани доза ўтказиб юборилганлик далили аниқланиши биланоқ дарҳол қабул қилиниши зарур, аммо, агар бу худди ўша куни содир бўлган бўлса. Агар бунинг имкони бўлмаса, пациент ушбу дозани ўтказиб юбориши ва кейинги куни қабул қилишни шифокорнинг тайинлашига мувофиқликда давом эттириши керак. Пациент ўтказиб юборилган дозани қоплаш учун икки ҳисса дозани қабул қилиши мумкин эмас.

#### *К витамини антогинистлари (КВА) билан даволашдан Розаря препарати билан даволашга ўтиш*

Инсулт ва тизимли тромбоемболияни олдини олиш кўрсатмаси бўйича даволанаётган, юрак бўлмачаларининг клапанли бўлмаган фибрилляция бўлган пациентларда КВА билан даволашни тўхтатиш ва халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН)  $\leq 3,0$  кўрсаткичида Розаря препарати билан даволашни бошлаш зарур.

Катта пациентларда ЧВТ ва ЎАТЭни даволашда ёки ЧВТ ва ЎАТЭни қайталанишини олдини олишда, ҳамда болаларда ВТЭ даволашда ва ВТЭ қайталанишларини олдини олишда КВА билан даволашни тўхтатиш ва ХМН  $\leq 2,5$  қийматида Розаря препарати билан даволашни бошлаш лозим.

Пациентлар КВА билан даволашдан Розаря препарати билан даволашга ўтишида ХМН қийматлари Розаря препаратини қабул қилингандан кейин хато оширилган бўлади. ХМН Розаря препаратининг антикоагулянт фаоллигини аниқлаш учун мос келмайди ва шунинг учун ушбу мақсадда қўлланилмаслиги керак.

#### *Розаря препарати билан даволашдан КВА билан даволашга ўтиш*

Розаря препарати билан даволашдан КВА билан даволашга ўтишда етарлича бўлмаган антикоагулянт самаранинг юзага келиши мумкин. Шу сабабли муқобил антикоагулянтлар ёрдамида шунга ўхшаш ўтиш вақтида узлуксиз етарлича антикоагулянт самарани таъминлаш зарур. Шунини таъкидлаш лозимки, Розаря препарати билан даволашдан КВА билан даволашга ўтишда Розаря препарати ХМН қийматини ошишига олиб келиши мумкин.

Розаря препарати билан даволашдан КВА билан даволашга ўтаётган катта пациентларда КВАларни ХМН қийматлари  $\geq 2,0$ ни ташкил этмагунга қадар узлуксиз қўллаш лозим. Ўтиш даврининг биринчи икки куни давомида КВАнинг стандарт бошлангич дозаси қўлланилиши керак, кейинчалик КВА дозаси ХМН қийматига қараб аниқланади. Розаря препарати билан КВАни бир вақтда қўллаш вақтида ХМН олдинги қабул қилишдан 24 соатдан кейин, лекин кейинги дозани қабул қилишдан олдин аниқланиши керак. Розаря препаратини қўллаш тўхтатилгандан кейин ХМН қиймати охириги доза қабул қилинганидан 24 соат ўтиб ишончли аниқланиши мумкин.

Розаря препаратидан КВАга ўтаётган болаларга КВАнинг биринчи дозасини қабул қилгандан кейин 48 соат давомида Розаря препаратини қабул қилинишини давом эттириши зарур. Биргаликдаги қўллашнинг икки кунидан кейин Розаря препаратининг кейинги режалаштирилган дозасини қабул қилгунга қадар ХМН катталигини ўлчаш керак. Розаря препарати ва КВАнинг биргаликда қабул

килинишини токи ХМН  $\geq 2,0$ га эришгунига қадар давом эттирилиши тавсия этилади. Розаря препаратини қўллаш бекор қилинганидан кейин ХМН охириги доза қабул қилинганидан кейин 24 соат ўтиб ҳаққоний аниқланиши мумкин.

*Парентерал антикоагулянтлар билан даволашдан Розаря препарати билан даволашга ўтиши*

Парентерал антикоагулянтларни қабул қилаётган пациентлар ва болалар учун Розаря препаратини қўллашни препаратни (масалан, паст молекуляр гепаринни) кейинги режали парентерал юборишдан 0-2 соат олдин ёки препаратни узлуксиз парентерал юборилишини тўхтатиш пайтида (масалан, фракцияланмаган гепарин вена ичига юборилишида) бошлаш лозим.

*Розаря препарати билан даволашдан парентерал антикоагулянтлар билан даволашга ўтиши*

Розаря препаратини бекор қилиб, ва Розаря препаратининг кейинги дозасини қабул қилиш керак бўлган вақтда парентерал антикоагулянтнинг биринчи дозасини киритиш лозим.

Пациентларнинг махсус гуруҳлари

*Буйрак фаолияти бузилиши бўлган пациентлар*

*Катталар*

Мавжуд бўлган чекланган клиник маълумотлар оғир даражада буйрак фаолияти бузилиши бўлган пациентларнинг (креатинин клиренси (КК) 15-29 мл/мин) қон плазмасида ривароксабан концентрациясининг аҳамиятли ошишини намоиш қилади. Пациентларнинг ушбу тоифасини даволаш учун Розаря препаратини эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим.

КК < 15мл/мин бўлган пациентларда Ривароксабанни қўллаш мумкин эмас.

Буйрак фаолияти бузилишининг оғирлик даражаси ўртача (КК 30-49 мл/мин) ёки оғир (КК 15-29 мл/мин) бўлган пациентларда қуйидаги дозалар тавсия этилади:

- юрак бўлмачаларининг клапанли бўлмаган бўлмачалари фибрилляцияси бўлган пациентларга инсултни ва тизимли тромбоземболияни олдини олиш мақсадида Розаря препаратини тайинлашда тавсия этилган дозаси суткада бир марта 15 мг ни ташкил қилади;
- ЧВТ ёки ЎАТЭни даволаш ёки ЧВТ ёки ЎАТЭни қайталанишини олдини олиш мақсадида Розаря препарати тайинланишида тавсия этилган доза биринчи 3 ҳафтада суткада икки марта 15 мг ни ташкил қилади. Кейин эса, тавсия этилган доза суткада бир марта 20 мг ни ташкил қилган вақтда, агар пациентда қон кетиш ривожланишининг баҳоланувчи хавфи ЧВТ ёки ЎАТЭ қайталанишининг ривожланиш хавфидан юқори бўлса, дозани суткада бир марта 20 мг дан 15 мг гача пасайтиришни кўриб чиқиш лозим. 15 мг дозани қўллаш бўйича тавсиялар ФК-моделлаштирилишига асосланган ва ушбу клиник ҳолатда ўрганилмаган.

Розаря препарати 10 мг дозада қўлланилганда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Буйрак фаолияти бузилишининг даражаси енгил бўлган (КК 50-80 мл/мин) пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

*Болалар*

Буйраклар фаолиятининг енгил даражадаги бузилиши бўлган болаларда ва ўсмирларда (коптокчалар филтрацияси тезлиги 50-80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) катталар популяциясидаги тадқиқотларининг маълумотлари ва болалар популяциясидаги маълумотларнинг чекланган сони асосида дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Розаря препарати клиник маълумотлар мавжуд бўлмаганлиги муносабати билан буйраклар фаолиятини ўртача ёки оғир даражадаги бузилишлари бўлган болаларда (коптокчалар филтрацияси тезлиги <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) қўлланилиши тавсия этилмайди.

*Жигар фаолияти бузилиши бўлган пациентлар*

Коагулопатия ва клиник аҳамиятли қон кетиш хавфи билан кечадиган жигар касалликлари бўлган пациенларга, шу жумладан жигар циррози ва Чайлд-Пью таснифи бўйича В ва С синфига мансуб жигар фаолияти бузилиши бўлган пациентларда Розаря препаратини қўллаш мумкин эмас.

Жигар фаолияти бузилиши бўлган болаларда ривароксабаннинг қўлланилиши ҳақидаги клиник маълумотлар мавжуд эмас.

*Кекса ёшдаги пациентлар*

Ёшга қараб дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Ёш ўтган сари қон кетиши ривожланишининг хавфи ортиб боради.

*Тана вазни*

Тана вазнига боғлиқ ҳолда катталарда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Болалар учун дозалар тана вазнига боғлиқ ҳолда аниқланади.

#### *Жинси*

Жинсига қараб дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

#### *Кардиоверсия*

Кардиоверсия талаб этилиши мумкин бўлган пациентларда Розаря препарати билан даволашни бошлаш ёки давом эттириш мумкин.

Аввал антикоагулянт даволашни олмаган пациентларда қизилўнгач орқали эхокардиография (ҚОЭхо-КГ) назорати остидаги кардиоверсияда адекват антикоагуляцияни таъминлаш учун Розаря препарати билан даволашни кардиоверсиягача камида 4 соат олдин бошлаш керак. Кардиоверсия олдидан барча пациентлар улар Розаряни тавсияларга мувофиқ қўллашганликларини тасдиқлашлари керак. Даволашни бошлаш ва давом эттириш тўғрисидаги қарор кардиоверсия ўтказилувчи пациентларда антикоагулянт даволаш бўйича мавжуд бўлган тавсияларни ҳисобга олган ҳолда қабул қилиниши керак.

*Стентлаш билан тери орқали коронар аралашувни (ТКА) бошдан ўтказган юрак бўлмачаларининг клапанли бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентлар*

P2Y12 рецептори ингибитори билан мажмуада суткада бир марта 15 мг ривароксабаннинг (ёки буйрак фаолияти бузилишининг оғирлик даражаси ўртача (КК 30-49 мл/мин) бўлган пациентларда суткада бир марта 10 мг ривароксабаннинг) пасайтирилган дозасини қўллаш бўйича чекланган тажриба мавжуд. Ичга қабул қилиш учун антикоагулянтлар билан даволаш талаб этиладиган, юрак бўлмачаларининг клапанли бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентларда стентлаш билан ЧВТдан кейин максимум 12 ой давомида даволашнинг ушбу схемасини давом эттириш тавсия этилади.

12 ой даволашдан кейин юрак бўлмачаларининг клапанли бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентлар учун стандарт дозаларни қўллаш билан P2Y12 рецептори ингибиторини қабул қилишни тўхтатиш ва Розаря препарати билан монодаволашни давом эттириш лозим (юқоридаги "Юрак бўлмачаларининг ноклапанли фибрилляцияси бўлган катта пациентларда инсульт ва тизимли тромбоземболияни олдини олиш", "Буйраклар фаолияти бузилиши бўлган пациентлар" кичик бўлимларга қаранг).

#### Болалар ва ўсмирлар

18 ёшгача болалар ва ўсмирларда қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган. Маълумотлар мавжуд эмас. Шундай қилиб, Розаря препарати 18 ёшдан кичик болаларда ва ўсмирларда қўллаш учун тавсия этилмайди.

#### Қўллаш усули

##### *Катталар*

Ичга. Плёнка қобик билан қопланган 15 мг таблеткаларни овқатланиш вақтидан қатъи назар қабул қилиш лозим.

Агар пациент таблеткани бутунлигича юта олмаса, Розаря препаратининг таблеткасини майдалаб, бевосита қабул қилишдан олдин сув ёки суюқ озуқа, масалан, олма пюреси билан аралаштириш мумкин. Розаря препаратининг олдиндан майдаланган таблеткаси назогастрал зонд орқали юборилиши мумкин.

Розаря препаратининг майдаланган таблеткаси назогастрал зонд орқали юборилиши мумкин. Розаря препаратини юборишдан олдин зонд меъдада жойлашганлигига ишонч ҳосил қилиш зарур. Таблеткани майдалаб, 50 мл сув билан аралаштириш, кейин эса назогастрал зонд орқали юбориш лозим. Шундан кейин, зонднинг деворларидан препаратнинг қолдиқларини ювиб юбориш учун бироз микдорда сувни юбориш зарур. Ривароксабаннинг сўрилиши таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқадиган жойига боғлиқ бўлганлиги сабабли, ривароксабани меъдадан узокроққа юборишдан эҳтиёт бўлиш лозим, акс ҳолда бу сўрилишни пасайишига ва, оқибатда, таъсир этувчи модда экспозициясининг пасайишига олиб келиши мумкин. Розаря препаратининг 15 мг майдаланган таблеткасини юборгандан кейин, дарҳол энтерал юбориш лозим.

Розаря препаратининг майдаланган таблеткаси сувда 4 соат давомида барқарор бўлиб қолади.

Утилизацияга нисбатан махсус талаблар йўқ.

*Тана вазни 30 кг.дан паст бўлган болалар*

Ичга.

Пациент таблеткани суюқлик билан ютиши керак. Розаря препаратини овқатланиш вақтида қабул

қилиш керак. Розаря препаратини тахминан 24 соат ораликда қабул қилиш керак.

Агар пациентда доза қабул қилгандан кейин дарҳол ёки 30 минут давомида қусиш кузатилса, янги доза қабул қилиниши зарур. Бироқ, агар пациент дозани қабул қилишдан кейин 30 минутдан кечикиб қусиш кузатиладиган бўлса, дозани такрорий қабул қилиниши талаб этилмайди, ва кейинги доза режа бўйича қабул қилиниши керак.

Таблеткадан доза қисмини олиш мақсадида таблеткани бўлиш мумкин эмас.

Агар пациент таблеткани бутунлигича ютиш қобилиятига эга бўлмаса, Розаря препарати ичга қабул қилиш учун суспензия шаклида қабул қилиниши керак. Агар ичга қабул қилиш учун суспензия жорий пайтда эришимли бўлмаса, 15 мг ёки 20 мг дозаланишдаги таблетка қабул қилиниши тайинланади, у майдаланган ва бевосита қўллашдан ва перорал қабул қилишдан аввал сув ёки олма пюреси билан аралаштирилган.

Розаря препаратининг майдаланган таблеткаси назогастрал трубка ёки меъда зонди орқали ҳам юборилиши мумкин.

Розаря препаратини юборишдан аввал зонд меъдага жойлашганлигига ишонч ҳосил қилиш зарур. Таблеткани майдалаш ва 50 мл сув билан аралаштириш, сўнгра назогастрал зонд орқали юборилиши керак. Бундан сўнг, зонд деворларидан препаратнинг қолдиқларини ювиб юбориш учун сувнинг катта бўлмаган миқдорини юбориш зарур. Ривароксабан сўрилиши таъсир этувчи модданинг бўшатилиш жойига боғлиқ бўлганлиги сабабли, ривароксабани меъдадан узоққа юборилишидан сақланиш керак, акс ҳолда, бу сўрилишнинг пасайишига, ва, натижада, таъсир этувчи модданинг экспозициясини пасайишига олиб келиши мумкин. Розаря 15 мг препаратининг майдаланган таблеткасини юборишдан кейин дарҳол энтерал озикланишни юбориш керак.

Розаря препаратининг майдаланган таблеткаси 4 соат давомида сувда барқарор бўлади.

## Ножўя таъсирлари

### Хавфсизлик профили тавсифи

Ривароксабан хавфсизлиги ривароксабан қабул қилган 53 103 та пациентларнинг иштирокидаги III-фаза 13 та тадқиқотларида баҳоланган (10-жадвалга қаранг).

**10-жадвал. Катталар ва педиатрик пациентлар иштирокидаги III-фаза тадқиқотларида тадқиқот қилинувчи пациентларнинг сони, препаратнинг умумий суткалик дозаси ва даволашнинг максимал давомийлиги**

Қўлланилиши	Пациентларнинг сони*	Умумий суткалик дозаси	Даволашнинг максимал давомийлиги
Тос-сон ёки тизза бўғимини протезлаш бўйича режали жарроҳлик амалиётини бошдан ўтказган катта ёшли пациентларда веноз тромбоемболияни (ВТЭ) олдини олиш	6 097	10 мг	39 кун
Соматик касалликлари бўлган пациентларда ВТЭни олдини олиш	3 997	10 мг	39 кун
ЧВТ, ЎАТЭни даволаш ва қайталанишларини олдини олиш	6 790	1-21-кун: 30 мг 22-кун ва ундан кейин: 20 мг Камида 6 ойдан кейин: 10 ёки 20 мг	21 ой
Бошланғич стандарт антикоагулянт даволашдан кейин <18 ёшгача бўлган янги туғилган чақалоқлар ва болаларда веноз тромбоемболияни (ВТЭ) даволаш ва ВТЭ қайталанишларини олдини олиш	329	ЧВТ ва ЎАТЭ даволаш учун кунига бир марта 20 мг ривароксабани қабул қилган катталардаги шундайга эквивалент фармакологик таъсирга	12 ой

		эришиш учун тана вазнига боғлиқ ҳолда тузатиш киритилган доза	
Юрак бўлмачаларининг клапанли бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентларда инсульт ва тизимли эмболияни олдини олиш	7 750	20 мг	41 ой
ЎКСдан кейин пациентларда атеротромботик ҳолатларни олдини олиш	10 225	мувофиқ тарзда 5 мг ёки 10 мг, АСК ёки АСК + клопидогрел ёки тиклопидин билан ҳамкорликда қўлланилишида	31 ой
ЮИК/ПАК бўлган пациентларда атеротромботик ҳолатларни олдини олиш	18 244	5 мг монодаволашда АСК/10 мг билан ҳамкорликдаги қўллашда	47 ой
	3256**	5 мг ацетилсалицил кислота билан мажмуада	24 ой

\* Пациентлар ривароксабаннинг камида бир дозасини қабул қилган

\*\* VOYAGER PAD тадқиқотидан

Ривароксабани қабул қилган пациентларда энг тез-тез қайд этилган ножўя реакциялар қон кетишлар бўлган (қуйидаги "Алоҳида ножўя реакцияларнинг таърифи" бўлимига қаранг) (11-жадвал). Энг тез-тез учрайдиган қайд этилган қон кетишлар: бурундан қон кетиши (4,5 %) ва меъда-ичак йўлидан қон кетиши (3,8 %) бўлган.

**11-жадвал. Катталар ва педиатрик пациентлар иштирокидаги III-фаза якунланган тадқиқотларида ривароксабани қабул қилган пациентларда қон кетишлар\* ва анемияни ривожланишининг тез-тезлиги**

Қўлланилиши	Қон кетиши	Анемия
Тос-сон ёки тизза бўғимини протезлаш бўйича режали жарроҳлик амалиётини бошдан ўтказган катта ёшли пациентларда ВТЭни олдини олиш	6,8 % пациентлар	5,9 % пациентлар
Жарроҳлик бўлмаган пациентларда ВТЭни олдини олиш	12,6 % пациентлар	2,1 % пациентлар
ЧВТ, ЎАТЭни даволаш ва қайталанишларни олдини олиш	23 % пациентлар	1,6 % пациентлар
Бошланғич стандарт антикоагулянт даволашдан кейин <18 ёшгача бўлган янги туғилган чақалоқлар ва болаларда веноз тромбоемболияни (ВТЭ) даволаш ва ВТЭ қайталанишларини олдини олиш	39,5 % пациентлар	4,6 % пациентлар
Юрак бўлмачаларининг клапанли бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентларда инсульт ва тизимли эмболияни олдини олиш	100 пациент-йилга 28	100 пациент-йилга 2,5
Аортокоронар шунтлаш (АКШ)дан кейин пациентларда атеротромботик ҳолатларни олдини олиш	100 пациент-йилга 22	100 пациент-йилга 1,4
ЮИК/ПАК бўлган пациентларда атеротромботик ҳолатларни олдини олиш	100 пациент-йилга 6,7	100 пациент-йилга 0,15**
	100 пациент-йилга 8,38	100 пациент-йилга 0,74***#

\* Ривароксабан қўлланган барча тадқиқотларда қон кетишларнинг барча ҳолатлари ҳақидаги маълумотлар йиғилган, рўйхатдан ўтказилган ва таҳлил қилинган.

\*\* COMPASS тадқиқотларида анемиянинг ривожланиш тез-тезлиги паст бўлган, чунки ножўя ҳодисалар ҳақидаги маълумотларни тўплашга селектив ёндашув қўлланилган.

\*\*\* Ножўя белгилар ҳақидаги маълумотларни тўплашда олдиндан ўрнатилган танлов ёндашуви қўлланилган

# VOYAGER PAD тадқиқотидан

Ножўя реакцияларнинг жадвалли таърифи

Ривароксабани қўллашда болаларда ва катталарда юзага келадиган НДР (ножўя дори реакциялари) учрашлиги тез-тезлиги қуйидаги жадвалда келтирилган. Қуйида келтирилган ножўя самараларнинг тез-тезлиги қуйидаги тарзда аниқланган (Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти таснифи): жуда тез-тез ( $\geq 1/10$ ), тез-тез ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), тез-тез эмас ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), кам ҳолларда ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), жуда кам ҳолларда ( $< 1/10000$ ), номаълум (мавжуд бўлган маълумотлар асосида баҳолаб бўлмайди).

Ножўя реакциялар тизим-аъзо синфи (ТАС) асосидаги тартибга кўра гуруҳланган.

**12-жадвал. III-фаза клиник тадқиқотларида ёки қўллашнинг рўйхатдан ўтказилгандан кейинги даврида катта пациентларда ҳамда II-фаза икки белгиларида ва III-фаза бир тадқиқотидаги педиатрик пациентларда қайд этилган ножўя реакциялар\*\*\*\*\***

Тез-тез	Тез-тез эмас	Кам ҳолларда	Жуда кам ҳолларда	Номаълум
<b>Қон ва лимфатик тизим томонидан бузилишлар</b>				
Анемия (шу жумладан мувофиқ лаборатор кўрсаткичлар)	Тромбоцитоз (шу жумладан, тромбоцитлар сонининг ошиши)*, тромбоцитопения	-	-	-
<b>Иммун тизими томонидан бузилишлар</b>				
-	Аллергик реакция, аллергик дерматит, ангионевротик шиш ва аллергик шиш	-	Анафилактик реакциялар, жумладан анафилактик шок	-
<b>Нерв тизими томонидан бузилишлар</b>				
Бош айланиши, бош оғриғи	Мия ичига ва бош чаноғига қон қуйилиши, ҳушдан кетиш	-	-	-
<b>Кўриш аъзолари томонидан бузилишлар</b>				
Кўзга (шу жумладан кўз конъюнктивасига) қон қуйилиши	-	-	-	-
<b>Юрак томонидан бузилишлар</b>				
-	Тахикардия	-	-	-
<b>Қон томирлар томонидан бузилишлар</b>				
Артериал гипотензия, гематома	-	-	-	-
<b>Нафас олиш тизими, кўкрак қафаси ва кўкс оралиғи аъзолари томонидан бузилишлар</b>				
Бурундан қон кетиши, қон туфлаш	-	-	-	-
<b>Меъда-ичак бузилишлари</b>				

Милклардан қон кетиши, меъда-ичакдан қон кетиши (шу жумладан ректал қон кетиши), қориннинг тепа ёки паст соҳаларидаги оғрик, диспепсия, қўнғил айниши, қабзият*, диарея, қусиш*	Оғиз бўшлиғи шиллиқ пардасининг қуруқлиғи	-	-	-
---	---	---	---	---

### Жигар ва ўт чиқариш йўллари томонидан бузилишлар

Қон плазмасида жигар трансминазалари фаоллигининг ошиши	Жигар фаолиятининг бузилиши, қон плазмасида билирубин концентрациясининг ошиши, қон плазмасида ишқорий фосфатаза фаоллигининг ошиши*, қон плазмасида гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)* концентрациясининг ошиши	Сариқ касаллик, конъюгацияланган билирубин концентрациясининг ошиши (аланинаминотрансфераза (АЛТ) фаоллигининг ҳамкорликда ошиши билан ёки бундайсиз), холестаза, гепатит (шу жумладан, гепатоцеллюляр шикастланиш)	-	-
---	--	---	---	---

### Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар

Тери қичишиши (шу жумладан, генерализацияланган қичишишнинг кўп учрамайдиган ҳолатлари), тери тошмаси, экхимоз, терига ва тери остига қон қуйилиши	Эшакми	-	Стивенс-Джонсон синдроми/токсик эпидермал некролиз, DRESS-синдром	-
--	--------	---	---	---

### Мушак, скелет ва бириктирувчи тўқималар томонидан бузилишлар

Оёқ-қўллардаги оғрик*	Гемартроз	Мушакка қон қуйилиши	-	Қон кетиши оқибатида компартмент-синдром
-----------------------	-----------	----------------------	---	--

### Буйрак ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар

Сийдик-таносил йўллардан қон кетиши (шу жумладан, гематурия ва меноррагия**), буйрак фаолиятининг бузилиши (шу жумладан, қон	-	-	-	Буйрақлар гипоперфузияси пайдо бўлишига етарли бўлган қон кетиш фонида буйрак етишмовчилиги/ўткир буйрак етишмовчилиги
--	---	---	---	--

плазмасида креатинин ва мочевина концентрациясини ошиши)				
<b>Юбориш жойида умумий бузилишлар ва реакциялар</b>				
Безгак*, периферик шиш, умумий кучсизланиш (шу жумладан умумий дармонсизлик) ва чарчоқлилик астения)	Умумий ҳолатнинг ёмонлашиши (шу жумладан умумий дармонсизлик)	Локализацияланган шиш*	-	-
<b>Лаборатор ва инструментал маълумотлар</b>				
-	Қон плазмасида лактатдегидрогеназа (ЛДГ)*, липаза*, амилаза* фаоллигининг ошиши	-	-	-
<b>Жароҳатлар, интоксикациялар ва муолажалар асоратлари</b>				
Жарроҳлик амалиётидан кейинги қон кетиш (шу жумладан, жарроҳлик амалиётидан кейинги анемия ва жароҳатли қон кетиши), қонталаш, жароҳатдан ажралмалар *	-	Қон томир сохта аневризмаси***	-	-

\* - тос-сон ёки тизза бўғимини протезлаш бўйича режали жарроҳлик амалиётини бошдан ўтказган катта ёшли пациентларда ВТЭни олдини олишда кузатилган

\*\* - ЧВТ, ЎАТЭ даволашда ва ЧВТ, ЎАТЭ қайталанишини олдини олишда, 55 ёшдан кичик аёлларда кузатилган: жуда тез-тез

\*\*\*\* - АКШ муолажасидан кейин пациентларда атеротромботик ҳолатлар ривожланишини олдини олишда камроқ кузатилган

\*\*\*\*\* - III-фаза алоҳида тадқиқотларида ноҳў ҳолатлар ҳақидаги маълумотларни тўплашга олдиндан белгиланган селектив ёндашув қўлланилган. Тадқиқотларнинг маълумотларини таҳлил қилиш асосида ноҳўя реакцияларнинг тез-тезлиги ошмаган, ва ҳеч қандай янги ноҳўя дори реакциялари аниқланмаган.

#### Алоҳида ноҳўя реакцияларнинг таърифи

Ривароксабан таъсирининг фармакологик механизми туфайли унинг қўлланилиши ҳар қандай локализациядаги яширин ёки яққол қон кетишлар ривожланишининг юқори хавфи билан боғлиқ бўлиши мумкин, бу эса постгеморрагик анемияни чақириши мумкин. Белгилари, симптомлари ва оғирлик даражаси (шу жумладан, ўлим) қон кетиш ёки анемиянинг локализацияланиши ва яққоллик/қўламлилиқ даражасига қараб фарқ қилади ("Қон кетишларни даволаш" бўлимига қаранг). Шиллиқ қаватлардан қон кетишлар (яъни, бурундан, милклардан, меъда-ичак йўлидан сийдик-таносил йўллардан, шу жумладан, бачадондан патологик қон кетиш ёки кўп менструал қон кетиши) ва анемия кўпинча КВАли даволашга қараганда ривароксабани узоқ муддат қўлланишда юзага келган. Шунинг учун яширин қон кетишни диагностика қилиш ва яққол қон кетишнинг клиник аҳамиятини миқдорий баҳолаш учун тегишли клиник кузатувдан ташқари, агар бу мақсадга мувофиқ деб тан олинса, гемоглобин/гематокрит даражасини лаборатор ўрганиш муҳим бўлиши мумкин. Қон кетишларнинг

ривожланиш хавфи пациентларнинг муайян гуруҳларида, масалан, назорат қилинмайдиган оғир артериал гипертензияси бўлган пациентларда ва/ёки гемостазга таъсир этувчи ёндош даволашни олаётган пациентларда юқорироқ бўлиши мумкин ("Қон кетиш хавфи" бўлимига қаранг). Менструал қон кетиши кучайиши ва/ёки унинг давомийлиги узайиши мумкин. Геморрагик асоратлар ҳолсизлик, рангпарлик, бош айланиши, бош оғриғи ёки тушунарсиз шишиш, нафас сиқиши ва ноаниқ этиологиядаги шок каби симптомлар билан намоён бўлиши мумкин. Баъзи ҳолатларда анемия оқибатларида кўкрак қафасидаги оғриқ ёки стенокардия каби юрак ишемияси симптомлари бўлган. Ривароксабани қўллашда оғир қон кетишлар фонида юзага келадиган компармент-синдром ва гипоперфузия туфайли юзага келган буйрак етишмовчилиги каби асоратлар қайд этилган. Шунинг учун антикоагулянт даволашни олаётган барча пациентларнинг ҳолатини баҳолашда қон кетишлар ривожланиши хавфини ҳисобга олиш лозим.

### **Болалар**

Болаларда ва ўсмирларда хавфсизлик профилини баҳолаш туғилгандан <18 ёшгача бўлган пациентлар иштирокидаги фаол назоратдаги очиқ тадқиқотларнинг (II-фазадаги икки тадқиқотлар ва III-фазадаги битта тадқиқот) хавфсизлик бўйича маълумотларига асосланган. Хавфсизлик профили натижалари болаларнинг ҳар хил ёшдаги гуруҳларида ривароксабан ва таққослаш препаратлари гуруҳларида умуман олганда қийинлашувчи бўлган. Умуман олганда, ривароксабан қабул қилган 412 болалар ва ўсмирларда хавфсизлик профили катталар популяциясида кузатиладиган хавфсизлик профили билан ўхшаш бўлган, ва ёшга боғлиқ бўлмаган ҳолда сақланиб турган, гарчи баҳолаш пациентларнинг катта бўлмаган сони билан чекланган бўлсада.

Бош оғриғи (жуда тез-тез, 16,7%), иситмали қалтираш (жуда тез-тез, 11,7%), бурундан қон кетиши (жуда тез-тез, 11,2%), қусиш (жуда тез-тез, 10,7%), тахикардия (тез-тез, 1,5%), билирубин (тез-тез, 1,5%) ва конъюгирланган билирубин (редко, 0,7%) концентрациясининг ошиши катталар популяциясига қараганда педиатрик популяцияда тез-тез қайд этилган. Катталар популяциясида бўлгани каби, меноррагия менархедан кейин 6,6% (тез-тез) ўсмир-қизларда кузатилган.

Катталар популяциясида рўйхатдан ўтказилган кейинги мониторинг доирасида кузатилувчи тромбоцитопения педиатрик популяция ўртасидаги клиник тадқиқотларда тез-тез (4,6%) кузатилган. Болаларда НДР асосан энгил даражадаги оғирликдан мўътадил даражадаги оғирликгача бўлган.

### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

- Таъсир этувчи моддага ёки ҳар қандай ёрдамчи моддаларга ўта юқори сезувчанлик.
- Клиник аҳамиятли фаол қон кетишлар.
- Қўламли қон кетиши ривожланишининг юқори хавфига бўлган касалликлар ёки ҳолатлар, масалан, меъда-ичак йўлларида фаол ёки яқинда бошдан кечирилган яралар, қон кетишлар ривожланиши хавфига юқори бўлган хавфли ўсмалар, яқинда олинган бош чанок-мия жароҳати ёки орқа мия жароҳати, бош мияда, орқа мияда яқинда ўтказилган жарроҳлик аралашуви ёки офтальмологик жарроҳлик амалиёти, яқинда содир бўлган бош ичига қон қуйилиши, қизилўнгач веналарининг ташхисланган варикоз кенгайиши ёки унга нисбатан шубҳа, артериовеноз мальформация, қон томирлар аневризмаси ёки орқа ёки бош мия қон томирларининг аҳамиятли патологияси.
- Қандайдир бошқа антикоагулянтлар, масалан, фракцияланмаган гепарин, паст молекуляр гепаринлар (натрий эноксапарини, натрий далтепарини ва бошқалар), гепарин ҳосиллари (натрий фондапаринукси ва бошқалар), перорал антикоагулянтлар (варфарин, аписабан, дабигатран этексилати ва бошқалар) билан ҳамкорликдаги даволаш, ривароксабандан ёки ривароксабанга ўтиш ёки марказий веноз ёки артериал катетернинг фаолият юритишини таъминлаш учун зарур бўлган дозаларда нофракцияланган гепаринни қўллаш ҳолатлари бундан мустасно.
- Коагулопатия ва клиник аҳамиятли қон кетиш хавфи билан кечадиган жигар касалликлари, шу жумладан жигар циррози ва жигар фаолиятининг бузилиши (Чайлд-Пью таснифи бўйича В ва С синфлари) бўлган пациентлар.
- Оғир даражада буйрақлар фаолиятининг бузилиши (КК < 15 мл/мин) (пациентларнинг ушбу тоифасида ривароксабани қўллаш ҳақидаги клиник маълумотлар мавжуд эмас).
- Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўллаш мумкин эмас.

## **Дориларнинг ўзаро таъсири**

Болаларда ёндош даволаш билан ривароксабаннинг дорилараро ўзаро таъсири даражаси номаълум. Катта ёшдаги пациентлардан олинган ўзаро таъсирлар ҳақидаги қуйида келтирилган маълумотлар, ва "Махсус кўрсатмалар" бўлимидаги огоҳлантиришлар педиатрик популяция учун эътиборга олинган бўлиши керак.

### СҮР3А4 изоферменти ва Р-гликопротеин (P-gp) ингибиторлари

Ривароксабани кетоконазол (суткада бир марта 400 мг) ёки ритонавир (суткада икки марта 600 мг) билан бир вақтда қўллаш ушбу препаратнинг фармакодинамик самараларини аҳамиятли кучайтириш билан "концентрация-вақт" эгри чизиғи остидаги майдоннинг (AUC) ўртача кўрсаткичларини тегишли тарзда 2,6 бараварга ёки 2,7 бараварга ошишига ва қон плазмасида ривароксабаннинг ўртача максимал концентрациясини ( $C_{max}$ ) тегишли тарзда 1,7 бараварга ёки 1,6 бараварга ошишига олиб келган, бу эса қон кетиши ривожланишининг хавфини ошириши мумкин. Шунинг учун азол замбуруғларга қарши препаратлар (масалан, кетоконазол, итраконазол) ёки ОИТВ протеазаси ингибиторлари билан ёндош тизимли даволанаётган пациентларда ривароксабани қўллаш тавсия этилмайди. Ушбу препаратлар СҮР3А4 изоферменти ва Р-грнинг кучли ингибиторлари ҳисобланади.

Ривароксабан чиқарилишининг ҳеч бўлмаганда бир йўлини бостирувчи СҮР3А4 изоферменти ёки Р-гр билан ифодаланган бошқа фаол моддалар. эҳтимол, қон плазмасида ривароксабаннинг концентрациясини паст даражада оширади.

СҮР3А4 изоферментининг кучли ингибитори ва Р-грнинг мўътадил ингибитори ҳисобланган клатритромицин (суткада икки марта 500 мг) ривароксабаннинг ўртача AUCсини 1,5 бараварга ошишига ва қон плазмасида унинг ўртача  $C_{max}$ ни 1,4 бараварга ошишига олиб келган. Эҳтимол, кларитромицин билан ўзаро таъсир кўпчилик пациентларда клиник аҳамиятли бўлмайди, аммо юқори хавф гуруҳидаги пациентларда (буйрак фаолияти бузилиши бўлган пациентлар учун) потенциал аҳамиятли бўлиши мумкин.

СҮР3А4 изоферментини ва Р-гр мўътадил ингибиция қилувчи эритромицин (суткада уч марта 500 мг) ривароксабаннинг ўртача AUCси ва  $C_{max}$ нинг 1,3 бараварга ошишига олиб келган. Эҳтимол, эритромицин билан ўзаро таъсири кўпчилик пациентларда клиник аҳамиятли бўлмайди, аммо юқори хавф гуруҳидаги пациентларда потенциал аҳамиятли бўлиши мумкин. Буйрак фаолияти бузилишининг оғирлик даражаси енгил бўлган пациентларда (КК 50-80 мл/мин) эритромицин (суткада 3 марта 500 мг) буйрак фаолияти меъёрда бўлган пациентларга қараганда ривароксабан AUCси қийматларини 1,8 бараварга ва унинг  $C_{max}$  қийматларини 1,6 бараварга оширган. Буйрак фаолиятининг бузилиш даражаси ўртача бўлган пациентларда эритромицин буйрак фаолияти меъёрда бўлган пациентларга қараганда ривароксабан AUCси қийматларини 2,0 бараварга ва унинг  $C_{max}$  қийматларини 1,6 бараварга оширган.

СҮР3А4 изоферментининг мўътадил ингибитори ҳисобланган флуконазол (суткада бир марта 400 мг) ривароксабан ўртача AUCсининг 1,4 бараварга ошишига ва ўртача  $C_{max}$ нинг 1,3 бараварга оширган. Эҳтимол, флуконазол билан ўзаро таъсир кўпчилик пациентларда клиник аҳамиятли бўлмайди, аммо юқори хавф гуруҳидаги пациентларда (буйрак фаолияти бузилиши бўлган пациентлар учун) потенциал аҳамиятли бўлиши мумкин.

Клиник маълумотлар чекланганлиги сабабли ривароксабани дронедарон билан бир вақтда қўлламаслик лозим.

### Антикоагулянтлар

Эноксапарин (бир марта 40 мг) билан ривароксабан (бир марта 10 мг) бир вақтда қўлланилгандан кейин қон ивиши кўрсаткичларига (протромбин вақт, фаоллаштирилган қисман тромбoplast вақт (ФҚТВ)) бирон бир қўшимча таъсирларсиз Ха анти-омилнинг фаоллигини бостирувчи таъсир билан боғлиқ жамланган самара кузатилган. Эноксапарин ривароксабаннинг фармакокинетикасига таъсир қилмайди. Пациентлар бир вақтда бошқа антикоагулянтларни қабул қилаётган бўлса қон кетиши ривожланишининг юқори хавфи борлиги сабабли эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим.

### НЯҚП/тромбоцитлар агрегацияси ингибиторлари

Ривароксабан (15 мг) ва 500 мг напроксенни бир вақтда қабул қилишдан кейин қон кетиш вақти кўрсаткичларининг клиник аҳамиятли ошиши кузатилмаган. Бироқ, баъзи пациентларда янада яққол фармакодинамик жавоб кузатилиши мумкин.

Ривароксабан бир вақтда 500 мг АСК билан қабул қилинганида клиник аҳамиятли фармакокинетик ёки фармакодинамик ўзаро таъсирлар қайд этилмаган.

Клопидогрел (юклама дозаси 300 мг, кейин эса қўллаб турувчи дозаси 75 мг) ривароксабан (15 мг) билан фармакокинетик ўзаро таъсирни намойиш этмаган, бироқ пациентларнинг кичик гуруҳида қон кетиш вақти кўрсаткичларининг аҳамиятли ошиши кузатилган, у тромбоцитлар агрегациясининг даражаси, Р-селектинга ёки GPIIb/IIIa га рецепторларнинг сони билан корреляцияланмаган.

Агар пациентлар НЯҚП (шу жумладан АСК) ва тромбоцитлар агрегацияси ингибиторларини бир вақтда қўллаётган бўлса эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим, чунки ушбу дори препаратлари, одатда, қон кетиши ривожланишининг хавфини оширади.

### СҚИСИ/СНҚИСИ

Бошқа антикоагулянтларни қўллаш ҳолатларидаги каби, СҚИСИ ва СНҚИСИ билан бир вақтда қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш зарур, чунки ушбу препаратларни қўллаш қон кетиши хавфини оширади. Ушбу препаратларнинг бир вақтда қўлланилишида клиник тадқиқотларнинг натижалари барча даволаш гуруҳларида катта ва катта бўлмаган клиник аҳамиятли қон кетишлар сонининг ошишини намойиш қилган.

### Варфарин

Пациентларнинг КВА - варфарин билан даволашдан (ХМН = 2,0дан 3,0гача) ривароксабан (20 мг) билан даволашга ўтишида ёки ривароксабан (20 мг) билан даволашдан варфарин билан даволашга (ХМН = 2,0дан 3,0гача) ўтишида самараларнинг оддий йиғиндисига қараганда протромбин вақт/ХМН (Неопластин) кўрсаткичлари кўпроқ ортган (ХМНнинг алоҳида қийматлари 12га эришган), ЎАТЭга таъсир қилишнинг ушбу вақтида, Ха омилини фаоллигини бостирилиши ва тромбиннинг эндоген потенциалига (ТЭП) таъсири аддитив бўлган.

Варфарин таъсир кўрсатмайдиган зарурий тестларнинг сифатига ўтиш вақтида ривароксабаннинг фармакодинамик самараларини тадқиқот қилиш зарур бўлган ҳолатда, Ха анти-омилининг фаоллигини, қон ивишининг протромбиназ-индукция қилинган вақтини аниқлаш ва НЕР-тестни қўллаш мумкин. Варфарин қўлланилиши тўхтатилгандан кейин 4 кундан бошлаб барча лаборатор кўрсаткичлар (шу жумладан, протромбин вақт, ЎАТЭ, Ха омили фаоллигини ингибиция қилиш ва ТЭП) фақат ривароксабаннинг таъсирини акс эттиради.

Агар ўтиш даври вақтида варфариннинг фармакодинамик самарасини тадқиқот қилиш зарур бўлса, ривароксабаннинг  $C_{trough}$  да ХМН қийматини қўллаш мумкин (ривароксабаннинг биринчи дозасини қабул қилишдан кейин 24 соат ўтиб), чунки бу вақтда ривароксабан ушбу кўрсаткичга деярли таъсир кўрсатмайди.

Варфарин ва ривароксабан ўртасида ҳеч қандай фармакокинетик ўзаро таъсирлар қайд этилмаган.

### СҮР3А4 изоферменти индукторлари

Ривароксабаннинг СҮР3А4 изоферменти ва Р-грнинг кучли индуктори бўлган рифампицин билан бир вақтда қўлланилиши ривароксабаннинг фармакодинамик самарасини параллель пасайтириш билан унинг АУСни тахминан ўртача 50%га пасайишига олиб келган. Ривароксабаннинг СҮР3А4 изоферментининг бошқа кучли индукторлари (масалан, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал ёки Тешилган қизилпойча препаратлари) билан бир вақтда қўлланилиши ҳам қон плазмасида ривароксабан концентрациясининг пасайишига олиб келиши мумкин. Шунинг учун, агар фақат пациент тромбоз симптомларини аниқлаш юзасидан синчков тиббий кузатув остида бўлмаса, ривароксабаннинг кучли СҮР3А4 индукторлари билан бир вақтда қўлланиламаслик лозим.

### Бошқа дори препаратлари билан бир вақтда қўлланилиши

Ривароксабан мидазолам (СҮР3А4 изоферментининг субстрати), дигоксин (Р-гр субстрати), аторвастатин (СҮР3А4 изоферментнинг ва Р-грнинг субстрати) ёки омега-3 (протон помпа ингибитори) билан бир вақтда қўлланилганда клиник аҳамиятли фармакокинетик ёки фармакодинамик ўзаро таъсирлар кузатилмаган. Ривароксабан цитохромнинг асосий изоформаларини (масалан, СҮР3А4 изоферменти) ингибиция қилмайди ва уларни индукция қилмайди.

Овқат билан клиник аҳамиятли ўзаро таъсири аниқланмаган.

### Лаборатор параметрлари

Таъсир механизмини инобатга олган ҳолда, ривароксабан қон ивиши кўрсаткичларига (протромбин вақт, ФҚТВ, НерТест) таъсир кўрсатади.

## **Махсус кўрсатмалар**

Даволаш давомида антикоагулянтларни қўллаш тавсияларига мувофиқ клиник кузатув тавсия этилган.

### Қон кетишлар ривожланиши хавфи

Бошқа антикоагулянтларни қабул қилишдаги каби, қон кетиш белгиларини аниқлаш учун Розаря препаратини қабул қилаётган пациентларни синчков кузатиб бориш лозим. Қон кетиши ривожланишининг юқори хавфи билан кузатиладиган ҳолатларда препаратни эҳтиёткорлик билан қабул қилиш лозим.

Оғир қон кетиши ҳолатида Розаря препаратини қабул қилиш тўхтатилиши керак.

Клиник тадқиқотларда ривароксабан билан узоқ вақт даволашда шиллик қаватлардан қон кетиши (айнан: бурун, милклар, меъда-ичак йўли, сийдик-таносил тизимидан қон кетиши, жумладан, аномал вагинал ёки кучли хайзли қон кетиши) ва камқонлик кўпроқ монодаволаш ёки икки антиагрегант даволаш фонида кузатилган. Шундай қилиб, тегишли клиник кузатувга қўшимча равишда, гемоглобин/гематокритнинг лаборатор тадқиқоти яширин қон кетишларни аниқлашда ва йўл қўйилиши мумкин деб ҳисобланадиган аниқ қон кетишларнинг клиник аҳамиятлилигини миқдорий баҳолашда аҳамиятли бўлиши мумкин.

Қуйида кўрсатилган пациентларнинг баъзи кичик гуруҳлари қон кетиши ривожланишининг юқори хавфига мойил. Қон кетишлар ва анемия кўринишида асоратларнинг белгиларини ва симптомларини ўз вақтида аниқлаш мақсадида даволашни бошлашдан кейин бундай пациентларнинг ҳолатини синчков кузатиб бориш зарур.

Қондаги гемоглобин даражасининг ёки артериал босимнинг ҳар қандай тушунарсиз пасайиб кетишида эҳтимолли қон кетиш манбасини излаш лозим.

Ривароксабан билан даволаш унинг экспозициясини мунтазам мониторинг қилишни талаб этмайди. Шунга қарамасдан, фаолликнинг анти-Хасини миқдорий аниқлаш учун ривароксабан концентрациясини мослаштирилган тест ёрдамида ўлчаниши ривароксабан экспозицияси тўғрисидаги маълумот клиник аҳамиятли қарорларни қабул қилишда, масалан, доза ошириб юборилган ёки шошилини жарроҳлик аралашуви ҳолатларида ишлатилиши мумкин бўлган камдан-кам ҳолатларда фойдали бўлиши мумкин.

### *Болалар*

МНТ инфекцияси бўлган церебрал веналар тромбози ва синустромбози бўлган болаларда қўллаш ҳақидаги чекланган маълумотлар мавжуд. Ривароксабан билан даволашдан аввал ва у билан даволаш вақтида қон кетишлар хавфини синчковлик билан баҳолаш зарур.

### Буйрак фаолиятининг бузилиши

Қон плазмасида ривароксабан концентрациясини ошишига олиб келадиган ёндош препаратларни қабул қилаётган, буйрак фаолияти бузилишининг оғирлиги ўртача бўлган (КК 30-49 мл/мин) пациентларда ривароксабанни эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим.

Буйрак фаолиятининг бузилиши оғир даражада бўлган (КК <30 мл/мин) пациентларнинг қон плазмасида ривароксабан концентрацияси аҳамиятли тарзда юқори бўлиши мумкин (ўртача 1,6 мартага), бу эса қон кетишнинг юқори хавфига олиб келиши мумкин. КК 15-29 мл/мин бўлган пациентларда ривароксабан эҳтиёткорлик билан қўлланилиши лозим.

КК < 15 мл/мин бўлган пациентларда ривароксабанни қўллаш мумкин эмас.

Ривароксабан клиник маълумотлар мавжуд бўлмаганлиги муносабати билан буйраклар фаолиятини ўртача ёки оғир даражадаги бузилишлари бўлган болаларда ва ўсмирларда (копток филтрацияси тезлиги <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) қўлланилиши тавсия этилмайди.

### Бошқа дори воситаларининг бир вақтда қўлланилиши

Азол гуруҳидаги замбуруғларга қарши препаратлар (масалан, кетоконазол) ёки ОИТВ-протеаза ингибиторлари (масалан, ритонавир) билан тизимли даволанаётган пациентларда ривароксабанни қўллаш тавсия этилмайди. Ушбу препаратлар СУРЗА4 изоферменти ва Р-гликопротеиннинг кучли ингибиторлари ҳисобланади. Шундай қилиб, ушбу препаратлар қон плазмасида ривароксабаннинг концентрациясини клиник аҳамиятли қийматларгача ошириши мумкин (ўртача 2,6 бараварга), бу эса қон кетишларнинг юқори хавфига олиб келиши мумкин. СУРЗА4 ва Р-гликопротеиннинг кучли ингибиторлари билан ҳамкорликда тизимли даволаш ҳақидаги клиник маълумотлар мавжуд эмас.

Агар пациент бир вақтнинг ўзида гемостазга таъсир кўрсатувчи ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП), тромбоцитларни агрегацияловчи ингибиторлар (яъни, антиагрегантлар) каби

дори препаратларини, бошқа антиромботик препаратларни ёки серотонинни қайта ишғол этувчи селектив ингибиторларни (СҚИСИ) ва серотонин ва норэpineфринни қайта ишғол этувчи селектив ингибиторларни (СНҚИСИ) қабул қилаётган бўлса, эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим. Меъда-ичак йўлида яра ҳосил бўлишининг ривожланиш хавфи бўлган пациентларга мувофиқ олдини олувчи даволаш усули тайинланиши мумкин.

#### Қон кетиши ривожланиши юқори хавфининг бошқа омиллари

Қон кетиши ривожланишининг хавфи юқори бўлган пациентларни даволашда бошқа антиромботик воситалар каби Розаря препаратини ҳам эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим, жумладан:

- қон ивишининг туғма ёки орттирилган бузилишлари;
- назорат қилинмайдиган оғир артериал гипертензия;
- асорат сифатида потенциал тарзда қон кетишга олиб келиши мумкин бўлган меъда-ичак йўлининг фаол яралар ҳосил қилмайдиган бошқа касаллиги (масалан, ичак яллиғланиши касаллиги, эзофагит, гастрит ва гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги);
- қон томирлар ретинопатияси;
- бронхоэктазлар ёки анамнезда ўпкадан қон кетиш эпизоди.

#### Хавфли ўсмалари бўлган пациентлар

Антиромботик даволаш вақтидаги қон кетиши аввал маълум бўлмаган хавфли ўсмалар, хусусан, меъда-ичак йўлида ёки сийдик-таносил тизимида аниқлаши мумкин. Хавфли ўсмалар бўлган пациентлар бир вақтда қон кетиш ва тромбоз ривожланишининг янада юқори хавфига дучор бўлишлари мумкин. Ўсманинг локализацияси, ўсмага қарши даволаш ва касаллик босқичига қараб, фаол хавфли ўсмалар бўлган пациентларда қон кетиши ривожланишининг хавфи билан антиромботик даволашнинг фойдаси ўртасидаги нисбатни индивидуал тартибда баҳолаш лозим. Меъда-ичак йўлида ёки сийдик-таносил тизимида жойлашган хавфли ўсмалар ривароксабан билан даволаш вақтида қон кетиши ривожланишининг юқори хавфига боғлиқ.

Қон кетишнинг юқори хавфи билан хавфли ўсмалар бўлган пациентларда ривароксабаннинг қўллаш мумкин эмас.

#### Юрак сунъий клапани бўлган пациентлар

Ривароксабан билан даволаш ва антиромботик даволашнинг рандомизация қилинган назорат қилинувчи қиёсланувчи клиник тадқиқотининг маълумотларига асосланган ҳолда, аортал клапаннинг транскатетер протезланишини яқинда бошидан ўтказган пациентларда тромбозларни олдини олиш мақсадида Розаря препаратини қўллаш мумкин эмас. Ривароксабан қўлланилишининг хавфсизлиги ва самарадорлиги юракда сунъий клапани бўлган пациентларда ўрганилмаган, демак, уни қўллаш пациентларнинг ушбу тоифасида етарлича антикоагулянт самарани таъминлашни тасдиқловчи маълумотлар йўқ. Бундай пациентларда Розаря препаратини қўллаш тавсия этилмайди.

#### Антифосфолипид синдроми (АФС) бўлган пациентлар

АФС ташхиси қўйилган, анамнезда тромбозлари бўлган пациентларда тўғридан-тўғри таъсир кўрсатувчи антикоагулянтларни қўллаш тавсия этилмайди. Хусусан, турғун уч карра ижобий позитив АФС бўлган пациентларда (югуриксимон антикоагулянтнинг, кардиолипинга антитаналар ва бета-2-гликопротеинга антитаналарнинг мавжудлиги), чунки ривароксабан билан даволаш КВА билан даволашга қараганда тромботик ҳолатлар қайталанишининг юқори тез-тезлиги билан кузатилади.

#### Стентлаш билан ТКА ўтказган юрак бўлмачаларининг клапанли бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентлар

Интервенцион тадқиқотнинг клиник маълумотлари олинган, унинг асосий мақсади стентлаш билан ЧВТни бошидан ўтказган юрак бўлмачаларнинг клапанли бўлмаган фибрилляцияси бўлган пациентларда хавфсизликни баҳолашдан иборат бўлган. Ушбу популяцияда самарадорлиги бўйича маълумотлар чекланган. Анамнезда инсульт/транзитор ишемик ҳужуми (ТИХ) бўлган бундай пациентлар бўйича маълумотлар йўқ.

#### ЎАТЭ бўлган гемодинамик нобарқарор пациентлар ёки тромболизис ёки тромбэктомия ўтказилишига муҳтож бўлган пациентлар

Гемодинамик барқарор бўлмаган ҳисобланган ёки тромболизис ёки тромбэктомия ўтказилишига муҳтожликдаги ЎАТЭ бўлган пациентларда фракцияланмаган гепаринга муқобил вариант сифатида Розаря препарати тавсия этилмайди, чунки ушбу клиник ҳолатларда ривароксабаннинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

### Спинал/эпидурал анестезия ёки орқа мия пункцияси

Тромбоэмболик асоратларни олдини олиш мақсадида тромбоцитлар агрегацияси ингибиторларини қабул қилаётган пациентларда эпидурал/спинал анестезияни ёки орқа мия пункциясини бажаришда эпидурал ёки орқа мия гематомаси ривожланиши хавфи мавжуд, у узоқ муддатли ёки доимий фалажликка олиб келиши мумкин.

Доимий эпидурал катетерни жарроҳлик амалиётидан кейин қўллашда ёки гемостазга таъсир кўрсатувчи дори препаратлари билан ёндош даволашда ушбу асоратларнинг хавфи ортади. Эпидурал ёки орқа мия пункциясининг жароҳатли бажарилиши ёки такрорий пункция ўтказиш ҳам асоратларнинг хавфини ошириши мумкин. Неврологик бузилишларнинг белгиларини ёки симптомларини (масалан, оёқларнинг увишиши ёки ҳолсизлиги, ичак ёки сийдик копи дисфункцияси) аниқлаш учун пациентлар кузатув остида бўлишлари керак. Неврологик бузилишлар аниқланса, зудлик билан диагностика қилиш ва даволаш зарур.

Антикоагулянтларни қабул қилаётган ёки тромбозларни олдини олиш мақсадида антикоагулянтларни буюриш режалаштирилаётган пациентларга орқа миядаги аралашувларни ўтказишдан олдин шифокор потенциал фойда билан нисбий хавфни қиёслаб чиқиши лозим. Бундай ҳолатларда 15 мг ривароксабани қўллаш тажрибаси йўқ.

Бир вақтнинг ўзида ривароксабани қўллаш ва эпидурал/спинал анестезия ёки спинал пункцияни бажариш туфайли юзага келган қон кетишнинг потенциал хавфини пасайтириш мақсадида ривароксабанинг фармакокинетик профилини ҳисобга олиш лозим. Эпидурал катетерни ёки люмбал пункцияни ривароксабанинг антикоагулянт самараси кучсиз деб баҳоланган пайтда ўрнатиш ёки олиб ташлаш яхшироқ. Бироқ, ҳар бир алоҳида пациентда етарлича кучсиз антикоагулянт самарага эришишнинг аниқ вақти номаълум ва диагностика муолажасининг шошиличилиги билан таққослашда баҳоланиши керак.

Умумий фармакокинетик тавсифларга асосланиб, эпидурал катетер камида икки бараварлик ярим чиқарилиш вақти ( $T_{1/2}$ ) ўтгандан кейин чиқарилади, яъни, Розаря препаратининг охириги дозаси тайинлангандан кейин навқирон ёшдаги пациентлар учун камида 18 соат ўтиб ва кекса ёшдаги пациентлар учун камида 26 соат ўтиб. Розаря препаратини эпидурал катетер чиқарилгандан кейин камида 6 соат ўтиб тайинлаш лозим.

Жароҳатли пункция ҳолатида Розаря препаратини қабул қилишни 24 соатга кечиктириш лозим.

Ривароксабан қабул қилаётган болаларда нейроаксиал катетерни ўрнатиш ёки олиб ташлаш вақти бўйича маълумотлар мавжуд эмас. Бундай ҳолатларда ривароксабанинг қабул қилинишини бекор қилиш ва қисқа таъсирдаги парентерал антикоагулянтни кўриб чиқиш керак.

Инвазив муолажалар ва жарроҳлик аралашувигача ва улардан кейин дозалаш бўйича тавсиялар

Инвазив муолажани ёки жарроҳлик аралашувини ўтказиш зарурати туғилганда, пациент ҳолатининг шифокор томонидан клиник баҳоланиши асосида 15 мг Розаря препаратини қабул қилишни аралашувдан камида 24 олдин тўхтатиш лозим. Агар муолажани кечиктиришнинг иложи бўлмаса, қон кетишнинг юқори хавфини ва шошилишч аралашув заруратини қиёсий баҳолаб чиқиш зарур.

Имкон туғилиши билан, инвазив муолажа ёки жарроҳлик аралашувидан кейин, агар клиник вазият имкон берса ва адекват гемостаз бўлса, Розаря препаратини қабул қилишни тиклаш лозим.

Кекса ёшдаги пациентлар

Пациентнинг ёши ўтгани сари қон кетиши ривожланишининг хавфи ҳам ошиши мумкин.

Тери реакциялари

Рўйхатга олингандан кейинги кузатишлар ўтказилганда оғир тери реакциялар, жумладан ривароксабани қўллаш билан боғлиқ бўлган Стивенс-Джонсон синдроми/токсик эпидермал некролиз ва эозинофилия ва тизимли белгилар (DRESS-синдром) билан дори тошмаси юзага келиши ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Пациентларда тери реакцияларининг пайдо бўлиш хавфи даволашнинг бошланишида анча юқори бўлади; аксарият ҳолларда тери реакциялари даволашнинг биринчи ҳафтаси давомида ривожланади. Оғир тери тошмасининг илк бор пайдо бўлишида (масалан, унинг тарқалишида, ўсиб боровчи жадаллигида ва/ёки пўрсилдоқларнинг ҳосил бўлишида) ёки шиллик қаватнинг шикастланиши билан биргаликда юқори сезувчанликнинг бошқа симптомлари мавжудлигида ривароксабани қўллашни тўхтатиш лозим.

## **Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши**

### **Ҳомиладорлик**

Ҳомиладор аёлларда ривароксабанни қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган. Экспериментал ҳайвонлардан олинган маълумотлар ривароксабаннинг она организми учун препаратнинг фармакологик таъсири (масалан, қон қуйилишлар шаклидаги асоратлар) билан боғлиқ ва репродуктив токсикликка олиб келадиган яққол токсиклигини кўрсатди. Бирламчи тератоген салоҳияти аниқланмаган.

Қон кетиш хавфи ривожланиши ва йўлдош орқали кириб боришга қодирлиги туфайли ҳомиладорликда ривароксабанни қўллаш мумкин эмас.

Сақлаб қолинган репродуктив қобилияти бўлган аёллар ривароксабан билан даволаниш даврида контрацепциянинг самарали усулларидадан фойдаланишлари лозим.

### **Лактация**

Одамнинг кўкрак сутига ривароксабаннинг кириб бориши ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас. Ҳайвонлардан олинган фармакодинамик маълумотлар кўкрак сутига ривароксабаннинг кириб бориши ҳақида далолат беради. Розаря препаратини эмизиш даврида қўллаш мумкин эмас. Эмизишни тўхтатиш ёки Розаря препарати билан даволашни бекор қилиш тўғрисида қарор қабул қилиш зарур.

### **Фертиллиқ**

Одамда фертиллиқни баҳолаш бўйича ривароксабаннинг ўзига хос тадқиқотлари ўтказилмаган. Тадқиқотлар ривароксабан каламушларда эркаклик ва аёллик фертиллигига таъсир кўрсатмаслигини кўрсатиб берди.

### **Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири**

Розаря препарати транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига деярли таъсир кўрсатмайди. Ривароксабанни қўллашда ҳушдан кетиш (тез-тезлиги: тез-тез эмас) ва бош айланиши (тез-тезлиги: тез-тез) ҳолатлари кузатилган, улар транспорт воситаларини ёки бошқа механизмларни бошқариш қобилиятига таъсир кўрсатиши мумкин. Мазкур ножўя реакциялар юзага келадиган пациентлар транспорт воситаларини ёки бошқа механизмларни бошқармаслиги керак.

## **Дозани ошириб юборилиши**

### **Симптомлари**

Катта пациентларда 1960 мг.гача дозаларда ривароксабанни қўллашда дозани ошириб юборилишининг кам учрайдиган ҳолатлари қайд этилган. Дозани ошириб юборилиши ҳолатида қон кетишлар ёки ножўя реакциялар ривожланиши предметига пациентларни устидан синчков назорат ўрнатилиши зарур. Препарат чекланган миқдорда сўрилиши туфайли, ривароксабаннинг 50 мг га тенг ва ундан юқори бўлган даволаш дозаларидан ортиқ дозалари қўлланилганида қон плазмасида препаратнинг ўртача экспозициясини кейинчалик оширмасдан концентрация платосининг шаклланиши кутилади.

Болаларда дозани ошириб юборилиши ҳолатлари ҳақидаги маълумотлар чекланган. Болаларда терапевтик дозалардан юқори бўлган дозалар ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас.

Ривароксабаннинг фармакодинамик самараларига қарши таъсир кўрсатувчи ўзига хос антидот мавжуд эмас.

Розаря препаратининг дозаси ошириб юборилган тақдирда препаратнинг сўрилишини камайтириш учун фаоллаштирилган кўмирни қабул қилиш мумкин.

### **Қон кетишини даволаш**

Агар ривароксабан қабул қилаётган пациентда қон кетиши кўринишидаги асорат вужудга келса, препаратнинг кейинги қабулини кечиктириш ёки, заруратга қараб, мазкур препарат билан даволашни умуман бекор қилиш лозим. Катталарда Ривароксабаннинг  $T_{1/2}$  тахминан 5 соатдан 13 соатгачани ташкил қилади. Болаларда популяцион фармакокинетик моделлаштириш ёрдамида прогнозлаштирилган ярим чиқарилиш даври катталарга қараганда қисқароқ. Даволаш қон кетишнинг оғирлиги ва локализациясига қараб индивидуал тарзда танланиши керак. Зарурат туғилганида механик компрессия (масалан, бурундан оғир қон кетишларда), қон кетиш давомийлиги устидан назорат муолажасини қўллаш билан жарроҳлик гемостази, инфузион даволаш ва гемодинамик қўллаб-қувватлаш, қон препаратларини (ёндоз анемия ёки коагулопатияга қараб, эритроцитар масса ёки янги

музлатилган плазма) ёки тромбоцитар массани қўллаш каби мувофиқ симптоматик даволаш ўтказилиши мумкин.

Агар юқорида келтирилган тадбирлар ёрдамида қон кетишни назорат қилиш имконияти бўлмаса, ривароксабаннинг фармакодинамик самарасига антагонистик таъсир кўрсатадиган Ха омили ингибиторларини нейтраллаштириш учун ўзига хос препаратни, ёки протромбин мажмуа концентрати (ПМК), фаоллаштирилган протромбин мажмуа концентрати, VIIa рекомбинант омили (r-FVIIa) каби қайта таъсир этувчи ўзига хос прокоагулянт нейтраллаштирувчи препаратни юбориш имконини кўриб чиқиш лозим. Бироқ, ҳозирги вақтда ривароксабан қабул қилаётган пациентларда ушбу препаратларни қўллаш тажрибаси жуда чекланган. Ушбу тавсия ҳам чекланган клиникагача доир маълумотларга асосланган. Қон кетишнинг жадаллигига қараб, VIIa рекомбинант омилнинг дозасини такрорий юбориш ва уни титрлаш имконини кўриб чиқиш лозим. Қўламли қон кетишларда гематолог маслаҳатини олиш имконини кўриб чиқиш лозим.

Протамин сульфати ва К витамини ривароксабаннинг антикоагулянт фаоллигига таъсир этмаслиги тахмин қилинади. Ривароксабан қабул қилаётган пациентларда транексам кислотаси қўлланилишининг чекланган тажрибаси мавжуд ва аминокапрон кислотаси ва аprotинин қўлланилишининг тажрибаси йўқ. Ривароксабан қабул қилаётган болаларда ушбу препаратларни қўллаш тажрибаси мавжуд эмас. Ривароксабан қабул қилаётган пациентларда десмопрессинни қўллаш мақсадга мувофиқлигининг илмий асосланиши ёки уни тизимли гемостатик қўллаш тажрибаси мавжуд эмас. Қон плазмаси оксиллари билан боғланишининг юқори даражаси инобатга олинса, ривароксабан диализ ёрдамида чиқарилмайди.

#### **Чиқарилиш шакли**

Плёнка қобиғи билан қопланган таблеткалар, 15 мг, 20 мг.

14 таблеткадан ПВХ/ПВДХ/ПВХ тиниқ мажмуаланган материал ва алюмин фольгадан блистерда.

1, 2 ёки 3 блистердан (14 таблеткадан) тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан биргаликда картон қутига жойлаштирилади.

#### **Сақлаш шароитлари**

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, оригинал блистерда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

#### **Яроқлилиқ муддати**

3 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

#### **Дорихоналардан бериш тартиби**

Рецепт бўйича.

#### **Ишлаб чиқарувчи**

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

**Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар)ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили**

Ўзбекистон Республикасида «КРКА, д.д., Ново место» ваколатхонаси

Ўзбекистон Республикаси, 100015, Тошкент ш., Афросиёб кўч., 14

Тел.: +99878 150 2828; +99878 150 2929

Факс: +99878 150 10 44