

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КСАРЕЛТО®
(XARELTO®)

Склад:

діюча речовина: ривароксабан;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза 5 ср, гіпромелоза 15 ср, лактози моногідрат, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, макрогол 3350, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті оболонкою по 15 мг: круглі двоопуклі таблетки червоного кольору з трикутником та цифрою 15 з одного боку та хрестовидним написом BAYER – з іншого.

таблетки, вкриті оболонкою по 20 мг: круглі двоопуклі таблетки коричнево-червоного кольору з трикутником та цифрою 20 з одного боку та хрестовидним написом BAYER – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ривароксабан - високоселективний прямий інгібітор фактора Ха, що має достатньо високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактору Ха перериває внутрішній та зовнішній шляхи коагуляційного каскаду, і, як наслідок, пригнічується формування тромбіну та утворення тромба. Ривароксабан безпосередньо не пригнічує активність тромбіну (активованого фактора II) та не впливає на тромбоцити.

Фармакодинамічні ефекти

При застосуванні у людей відмічено дозозалежне інгібування активності фактора Ха. При використанні тесту Neoplastin ривароксабан виявляє дозозалежний вплив на протромбіновий час, що достовірно корелює з концентраціями у плазмі крові ($r=0,98$). При використанні інших тестів/наборів результати будуть іншими. Показання приладу варто знімати у секундах, оскільки МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) відкаліброване та провалідоване тільки для кумаринів і його не можна застосовувати для інших антикоагулянтів.

У пацієнтів, які отримують ривароксабан для лікування ТГВ, ТЕЛА і профілактики рецидивів ТГВ і ТЕЛА, 5/95-перцентилів для протромбіну (Neoplastin) через 2-4 години після прийому таблетки (тобто під час досягнення максимального ефекту) коливаються від 17 до 32 секунд для таблеток по 15 мг 2 рази на добу або від 15 до 30 секунд - для таблеток по 20 мг 1 раз на добу відповідно. При мінімальній концентрації ривароксабану (через 8-16 годин після прийому таблетки) 5/95 перцентилів на тлі дози 15 мг ривароксабану двічі на добу коливаються від 14 до 24 сек, а для дози 20 мг ривароксабану раз на добу (через 18-30 годин після прийому таблетки) – від 13 до 20 сек.

У пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які отримують ривароксабан для профілактики інсульту і системної емболії, 5/95-перцентилів для протромбіну (Neoplastin) через 1-4 години після прийому таблетки (тобто під час досягнення максимального ефекту) коливаються від 14 до 40 секунд у пацієнтів, які отримували по 20 мг 1 раз на добу, або від 10 до 50 секунд у пацієнтів з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості, які застосовували по 15 мг 1 раз на добу. При мінімальній концентрації (через 16-36 годин після прийому таблетки) 5/95 перцентилів у пацієнтів, які отримують препарат у дозі 20 мг 1 раз на добу, коливаються від 12 до 26 секунд, у хворих із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості, які отримують препарат у дозі 15 мг 1 раз на добу – від 12 до 26 секунд.

У ході клініко-фармакологічного дослідження з вивчення пригнічення фармакодинаміки ривароксабану у здорових дорослих добровольців (n=22) проводилась оцінка впливу одноразових доз (50 МО/кг) концентратів протромбінового комплексу (РСС) двох різних типів: РСС із 3 факторів (фактори II, IX та X) та РСС із 4 факторів (фактори II, VII, IX та X). При застосуванні РСС із 3 факторів спостерігалось зниження середніх значень ПЧ (Neoplastin) приблизно на 1,0 секунду за 30 хвилин, а на тлі РСС із 4 факторів такі значення знизились на близько 3,5 секунди. Натомість РСС із 3 факторів мав потужніший та швидший загальний вплив на пригнічення змін в утворенні ендogenousного тромбіну, ніж РСС із 4 факторів (див. розділ «Передозування»).

Також ривароксабан дозозалежно підвищує активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і результат НерТест; однак ці параметри не рекомендується використовувати для оцінки фармакодинамічних ефектів ривароксабану. У період лікування ривароксабаном проводити моніторинг параметрів згортання крові не потрібно. Проте у разі клінічної необхідності рівень ривароксабану може бути виміряний за допомогою каліброваних кількісних анти-фактор Ха тестів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Клінічна ефективність і безпека

Профілактика інсульту та системної емболії при неклапанній фібриляції передсердь

Клінічна програма досліджень препарату Ксарелто® була розроблена з метою демонстрації ефективності застосування Ксарелто® для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь.

В базовому подвійному сліпому дослідженні ROCKET AF взяли участь 14 264 пацієнти, частина з яких отримувала Ксарелто® в дозі 20 мг 1 раз на добу (пацієнти з кліренсом креатиніну 30-49 мл/хв – 15 мг один раз на добу), інша частина - варфарин з титруванням до цільового рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,5 (терапевтичний діапазон 2,0-3,0). Середня тривалість лікування становила 19 місяців, а найдовша тривалість лікування – до 41 місяця. 34,9 % пацієнтів отримували супутню терапію ацетилсаліциловою кислотою і 11,4 % приймали антиаритмічні засоби III класу, у тому числі аміодарон.

Ксарелто® не поступається варфарину за ефективністю у первинній сукупній кінцевій точці (інсульт і системна емболія за межами ЦНС). Серед пацієнтів, які отримували лікування згідно з протоколом у період прийому препаратів, 188 первинних випадків інсульту та системної емболії (1,71 % на рік) розвинулися на ривароксабані та 241 (2,16 % на рік) – на варфарині (ВР 0,79; 95% ДІ, 0,66-0,96; $P < 0,001$ за показником «не поступається»). Серед усіх пацієнтів, які рандомізовані та проаналізовані у період прийому препаратів первинні події визначалися у 269 пацієнтів на ривароксабані (2,12 % на рік) та 306 на варфарині (2,42 % на рік) (ВР 0,88; 95 % ДІ, 0,74-1,03; $P < 0,001$ за показником «не поступається»; $P = 0,117$ за показником «перевершує»).

Серед пацієнтів, які отримували варфарин, показник МНВ знаходився у межах терапевтичного діапазону (від 2 до 3) у середньому 55 % часу (медіана 58 %, інтерквартильний діапазон – від 43 до 71). Ефективність ривароксабану не відрізнялася залежно від показника часу у терапевтичному діапазоні МНВ у квартилях однакового розміру ($P = 0,74$ для взаємодії). У межах найвищого квартилю (відповідно до значень у дослідницькому Центрі), відношення ризиків на ривароксабані порівняно з варфарином становило 0,74 (95 % ДІ, 0,49–1,12).

Пацієнти, які проходять процедуру кардіоверсії

Проводилось проспективне рандомізоване відкрите багатоцентрове пошукове дослідження з маскуванням критеріїв оцінки (X-VERT), в якому взяли участь 1504 пацієнти (що раніше лікувалися пероральними антикоагулянтами або не отримували в минулому такої терапії) з неклапанною фібриляцією передсердь та запланованою процедурою кардіоверсії, в якому порівнювалась ефективність ривароксабану та скоригованої дози антагоністу вітаміну К (рандомізація у співвідношенні 2:1) для попередження серцево-судинних ускладнень.

Застосовувалась кардіоверсія підконтролем черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕхо-КГ) (1-5 днів попереднього лікування) або традиційна кардіоверсія (щонайменше три тижні попереднього лікування). Настання первинної кінцевої точки ефективності (комбінація інсульту, транзиторної ішемічної атаки, системної емболії за межами ЦНС, інфаркту міокарду та смерті внаслідок серцево-судинної патології) відмічалось у 5 (0,5 %) пацієнтів з групи, що отримувала ривароксабан (n=978), та у 5 (1,0 %) пацієнтів з групи, що лікувалась антагоністом вітаміну К (n=492; відносний ризик 0,50; 95% ДІ 0,15-1,73; модифікована популяція пацієнтів, яким було призначене лікування). Події первинної точки безпеки

(масивні кровотечі) спостерігались у 6 (0,6 %) і 4 (0,8 %) пацієнтів, відповідно, в групах лікування ривароксабаном (n=988) та антагоністом вітаміну К (n=499) (відносний ризик 0,76; 95 % ДІ 0,21-2,67; вибірка для оцінки безпеки). В цьому пошуковому дослідженні при проведенні кардіоверсії ефективність та безпека виявились співставними в групах лікування ривароксабаном і антагоністами вітаміну К.

Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА

Програма клінічних досліджень Ксарелто® була розроблена з метою демонстрації ефективності Ксарелто® як препарату для первинної і тривалої терапії гострого ТГВ і ТЕЛА та попередження їх рецидивів.

У ході трьох рандомізованих контрольованих клінічних досліджень фази III було вивчено понад 9400 пацієнтів (дослідження Einstein DVT, Einstein PE та Einstein Extension) та додатково проведено зведений аналіз за заданими параметрами досліджень Einstein DVT і Einstein PE. Загальна тривалість комплексного лікування в усіх дослідженнях становила максимум 21 місяць.

У дослідженні Einstein DVT вивчались 3449 пацієнтів з гострим ТГВ з метою лікування ТГВ та попередження повторного розвитку ТГВ і ТЕЛА (пацієнти з клінічними проявами ТЕЛА не включалися у це дослідження). Тривалість лікування становила 3, 6 і 12 місяців, залежно від клінічної оцінки лікаря. Протягом перших 3 тижнів терапії для лікування ТГВ застосовувався ривароксабан у дозі 15 мг двічі на добу. Після закінчення цього періоду пацієнти отримували ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу.

У дослідженні Einstein PE вивчались 4832 пацієнти з гострою ТЕЛА з метою лікування ТЕЛА та профілактики рецидивів ТГВ і ТЕЛА. Тривалість лікування становила 3, 6 та 12 місяців, залежно від клінічної оцінки лікаря.

Як первинна терапія гострої ТЕЛА застосовували ривароксабан у дозі 15 мг двічі на добу протягом трьох тижнів. Далі лікування продовжувалось ривароксабаном у дозі 20 мг 1 раз на день.

В обох дослідженнях, Einstein DVT та Einstein PE, порівняльні режими лікування склалися з терапії еноксапарином протягом принаймні 5 днів у комбінації з антагоністом вітаміну К до досягнення терапевтичного діапазону ПЧ/МНВ ($\geq 2,0$). Далі лікування продовжувалось антагоністом вітаміну К у дозі, необхідній для підтримки значення ПЧ/МНВ у межах терапевтичного діапазону 2-3.

У дослідженні Einstein Extension вивчалися 1197 пацієнтів з ТГВ або ТЕЛА з метою профілактики повторного виникнення ТГВ і ТЕЛА. Тривалість лікування додатково становила 6 або 12 місяців у пацієнтів, що завершили 6 або 12-місячний курс терапії венозної тромбоемболії, залежно від клінічної оцінки лікаря. Ксарелто у дозі 20 мг 1 раз на добу порівнювався з плацебо.

В усіх дослідженнях фази III застосовували однакові попередньо визначені первинні та вторинні показники ефективності. Первинним показником ефективності були рецидиви ВТЕ, з клінічними проявами визначені як сукупність повторного ТГВ або летальної чи нелетальної ТЕЛА.

Вторинний показник ефективності визначалася як сукупність рецидивів ТГВ, нелетальної ТЕЛА та летальних випадків з усіх причин.

У дослідженні Einstein DVT ривароксабан продемонстрував не меншу ефективність, ніж еноксапарин /антагоніст вітаміну К за первинним показником ефективності ($p < 0,0001$) (за показником «не поступається»); співвідношення ризиків: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (за показником «перевершує»).

У дослідженні Einstein PE ривароксабан не поступається еноксапарину/антагоністу вітаміну К стосовно первинного показника ефективності ($p = 0,0026$ (за показником «не поступається»); співвідношення ризиків: 1,123 (0,749-1,684)).

У дослідженні Einstein Extension ривароксабан продемонстрував перевагу по відношенню до плацебо стосовно первинних та вторинних показників ефективності. Частота подій головного показника безпеки (масивні кровотечі) у пацієнтів, які отримували Ксарелто® по 20 мг 1 раз на добу, була кількісно незначно вищою порівняно з плацебо. Частота виникнення подій вторинного показника безпеки (масивні або клінічно значущі немасивні кровотечі) була вищою у пацієнтів, які отримували Ксарелто® по 20 мг на добу порівняно з плацебо.

Застосування дітям

Європейська Медична Агенція відклала зобов'язання стосовно подання результатів досліджень із застосування Ксарелто® в одній або кількох підгрупах представників дитячої популяції для лікування тромбоемболічних ускладнень.

Європейська Медична Агенція відмовилась від права вимагати виконання зобов'язання стосовно подання результатів досліджень із застосування Ксарелто® в усіх підгрупах представників дитячої популяції для лікування тромбоемболічних ускладнень. Для ознайомлення з інформацією про застосування препарату дітям див. розділ «Діти».

Фармакокінетика.

Всмоктування і біодоступність

Ривароксабан швидко всмоктується; максимальна концентрація (C_{max}) досягається через 2-4 години після прийому таблетки.

Абсолютна біодоступність ривароксабану після застосування дози висока і становить 80-100% для таблеток по 2,5 мг та 10 мг, незалежно від прийому їжі. Споживання їжі не впливає на показники AUC (площа під кривою залежності концентрація – час) або C_{max} ривароксабану у дозі 2,5 мг та 10 мг.

При прийомі натще у зв'язку зі зниженням всмоктування для таблеток ривароксабану по 20 мг була визначена біодоступність 66 %. При застосуванні Ксарелто® по 20 мг разом з їжею було встановлено, що середній показник AUC збільшується на 39 %, порівняно з прийомом таблеток натще, що вказує на майже повне всмоктування і високу біодоступність при пероральному прийомі. Ксарелто® по 15 мг і 20 мг слід приймати під час вживання їжі (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Фармакокінетика ривароксабану наближається до лінійної при застосуванні у дозах до 15 мг 1 раз на добу натще. При прийомі під час вживання їжі фармакокінетика таблеток Ксарелто® 15 мг і 20 мг є пропорційно залежною від дози. При використанні вищих доз абсорбція ривароксабану обмежується параметрами розчинності, при цьому на тлі вищих доз відзначається зниження біодоступності та ступеня всмоктування.

Фармакокінетика ривароксабану характеризується помірною мінливістю; індивідуальна варіабельність (варіаційний коефіцієнт) становить від 30 % до 40 %.

Всмоктування ривароксабану залежить від місця вивільнення лікарського засобу у шлунково-кишковому тракті. Відзначається 29 % і 56 % зниження AUC і C_{max} при застосуванні гранулята ривароксабану, з вивільненням діючої речовини у проксимальному відділі тонкого кишківника порівняно з таблетованою формою. Експозиція зменшується ще більше при вивільненні діючої речовини у дистальному відділі тонкого кишечника чи висхідній частині ободової кишки. Необхідно уникати введення ривароксабану дистальніше шлунка, оскільки це може призвести до зниження всмоктування та відповідного впливу на експозицію.

Біодоступність (AUC і C_{max}) була співставною для ривароксабану 20 мг призначеного перорально у вигляді подрібненої таблетки змішаної з яблучним пюре або водою, введенного через шлунковий зонд одразу після рідкої їжі, та для прийому цілої таблетки. Враховуючи передбачуваний дозопропорційний фармакокінетичний профіль ривароксабану, результати даного дослідження з біодоступності, імовірно, можуть стосуватися і нижчих доз ривароксабану.

Розподіл

Зв'язування з білками плазми у людини є високим і становить близько 92% - 95%, при цьому основними зв'язуючим компонентом є сироватковий альбумін. Об'єм розподілу – помірний, показник V_{ss} (об'єм розподілу в рівноважному стані) становить майже 50 л.

Метаболізм і виведення з організму

Майже 2/3 прийнятої дози ривароксабану метаболізується з наступним виведенням половини метаболітів нирками, а іншої половини – з калом. Решта (1/3) прийнятої дози виводиться безпосередньо нирками у вигляді незміненої діючої речовини із сечею переважно шляхом активної ниркової секреції.

Метаболізм ривароксабану забезпечується ізоферментами CYP3A4, CYP2J2 та незалежними від системи цитохрому CYP механізмами. Основними ділянками біотрансформації є морфолінова група, що зазнає окисного розкладання, та амідні групи, які підлягають гідролізу. Виходячи з отриманих *in vitro* даних, ривароксабан є субстратом транспортних білків P-grp (P-глікопротеїн) та Bcrp (білок резистентності до раку молочної залози).

Найважливішою сполукою в плазмі крові людини є незмінений ривароксабан, при цьому значні або активні циркулюючі метаболіти не виявлені. Ривароксабан, системний кліренс якого становить близько 10 л/год, може бути віднесений до лікарських засобів з низьким рівнем кліренсу. Після внутрішньовенного застосування дози 1 мг період напіввиведення становить близько 4,5 годин. При пероральному застосуванні виведення обмежується швидкістю абсорбції. При виведенні ривароксабану з плазми

термінальний період напіввиведення становить від 5 до 9 годин у молодих пацієнтів та від 11 до 13 годин у осіб літнього віку.

Особливі групи хворих

Стать. У чоловіків і жінок клінічно значущі розходження фармакокінетики не виявлені (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку концентрації ривароксабану у плазмі вищі, ніж у молодих пацієнтів, середнє значення AUC приблизно у 1,5 раза перевищує відповідні значення у молодих пацієнтів головним чином унаслідок зниженого загального та ниркового кліренсу. Немає потреби в корекції дози.

Різні вагові категорії. Занадто мала або велика маса тіла (менше 50 кг і більше 120 кг) лише незначною мірою впливає на концентрації ривароксабану у плазмі (менше 25 %). Немає потреби в корекції дози.

Міжетнічні особливості. Клінічно значущі розходження фармакокінетики (ФК) та фармакодинаміки (ФД) у пацієнтів європеїдної, афроамериканської, латиноамериканської, японської або китайської етнічної приналежності не спостерігалися.

Печінкова недостатність. У хворих на цироз печінки з легкою печінковою недостатністю (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) фармакокінетика ривароксабану лише незначно відрізнялася від відповідних показників (у середньому 1,2-разове збільшення AUC ривароксабану) у контрольній групі здорових добровольців. У хворих на цироз печінки із середньотяжкою печінковою недостатністю (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) середня AUC ривароксабану була значно підвищена (у 2,3 раза) порівняно з такою у здорових добровольців. AUC незв'язаної речовини підвищувалася у 2,6 раза. У цих пацієнтів також зареєстровано зниження виведення ривароксабану з сечею, подібне до того, що характерне для пацієнтів з нирковою недостатністю помірного ступеня.

Немає даних щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки.

Пригнічення активності фактора Ха було виражене сильніше (2,6-кратне розходження) у пацієнтів із середньотяжким порушенням функції печінки, ніж у здорових добровольців; ПЧ також (2,1-кратно) подовжувався. Пацієнти з середньотяжким порушенням функції печінки були більш чутливими до ривароксабану, що призводило до більш крутої кривої залежності ФК/ФД між концентрацією та ПЧ. Ксарелто® протипоказаний пацієнтам з хворобами печінки, що супроводжуються коагулопатією з клінічно значимим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі хворим на цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлда-П'ю (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність. Відзначалося збільшення експозиції ривароксабану, яке обернено пропорційно корелює зі зниженням функції нирок, що визначали за кліренсом креатиніну. В осіб з легким (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв), середньотяжким (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) або тяжким (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв) порушенням функції нирок, концентрації ривароксабану у плазмі (AUC) були в 1,4, 1,5 та 1,6 раза більші порівняно з такими у здорових добровольців. Відповідно спостерігалось збільшення фармакодинамічних ефектів. В осіб з легким, середньотяжким або тяжким порушенням функції нирок загальне пригнічення активності фактора Ха було відповідно в 1,5, 1,9 та 2 рази більшим порівняно з таким у здорових добровольців; ПЧ подібним чином зростало у 1,3, 2,2 та 2,4 раза відповідно. Дані щодо пацієнтів з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв відсутні.

З огляду на високе зв'язування з білками плазми, очікується, що ривароксабан не виводиться з організму шляхом діалізу.

Не рекомендується застосовувати препарат пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв. Ксарелто® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні дані, відмічені у пацієнтів. У пацієнтів, які отримують ривароксабан для профілактики ТГВ у дозі 20 мг 1 раз на добу, середній геометричний показник концентрації (інтервал прогнозування – 90 %) через 2–4 години та майже через 24 години після застосування (час, що приблизно відображає досягнення максимальної та мінімальної концентрації у проміжках між прийомами доз) становив 215 (22–535) і 32 (6–239) мкг/л відповідно.

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки. Оцінка фармакокінетичного/ фармакодинамічного (ФК/ФД) взаємозв'язку між концентрацією ривароксабану в плазмі крові та деякими фармакодинамічними кінцевими точками (пригнічення фактора Ха, ПЧ, АЧТЧ, HepTest) проводилась на тлі застосування великого діапазону доз (5–30 мг двічі на добу). Взаємозв'язок між концентрацією ривароксабану та активністю фактора Ха найкраще визначається за допомогою $E_{\max}$ моделі. Щодо ПЧ - найбільш достовірні

дані отримують шляхом застосування лінійної моделі перетинання відрізків. В залежності від різних реагентів для визначення ПЧ, кутовий коефіцієнт може мати суттєво відмінні значення. При застосуванні реагенту Neoplastin для вимірювання ПЧ, вихідний ПЧ становив близько 13 секунд, а кутовий коефіцієнт – від 3 до 4 сек/(100 мкг/л). Результати ФК/ФД аналізів у дослідженнях фаз II та III відповідали даним, отриманим у здорових добровольців.

Дитячий вік. Ефективність та безпека застосування препарату у дітей та підлітків до 18 років не вивчалася.

Доклінічні дані з безпеки

Існуючі доклінічні дані, отримані в ході традиційних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності одноразової дози, фототоксичності, генотоксичності, канцерогенного потенціалу та репродуктивної токсичності вказують на відсутність будь-яких специфічних ризиків для людини.

У дослідженнях токсичності багаторазових доз спостерігались ефекти, пов'язані, головним чином, з надмірно вираженою фармакодинамічною дією ривароксабану. Не зареєстровано впливу на фертильність у самиць та самців щурів. У ході досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність, пов'язану з фармакологічним механізмом дії ривароксабану (геморагічні ускладнення).

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих (див. розділ «Особливості застосування» стосовно пацієнтів з ТЕЛА, що мають нестабільні гемодинамічні показники).

Протипоказання.

- ☐ Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату.
- ☐ Клінічно значуща активна кровотеча.
- ☐ Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або внутрішньочеребральні судинні аномалії.
- ☐ Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли нефракційований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- ☐ Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-П'ю) (див. розділ «Фармакокінетика»).
- ☐ Діти віком до 18 років.
- ☐ Період вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори CYP3A4 та P-gp

Одночасне застосування ривароксабану та кетоконазолу (400 мг 1 раз на добу) або ритонавіру (600 мг двічі на добу), призводило до 2,6-кратного/2,5-кратного підвищення середньої рівноважної АUC ривароксабану та 1,7-кратного/1,6-кратного збільшення середньої C_{max} ривароксабану, яке супроводжувалося значним

посиленням фармакодинамічних ефектів препарату, що може призводити до підвищення ризику кровотечі. Зважаючи на це, застосування Ксарелто® не рекомендується пацієнтам, які отримують супутнє системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи такими як кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та позаконазол або інгібіторами ВІЛ- протеази. Ці препарати є потужними інгібіторами СYP3A4 та одночасно Р-рр (див. розділ «Особливості застосування»).

Речовини, які активно інгібують тільки один зі шляхів виведення ривароксабану з організму, СYP 3A4 або Р-рр, як очікується, збільшують концентрації ривароксабану у плазмі крові меншою мірою.

Наприклад, кларитроміцин (500 мг двічі на добу), що значно інгібує активність ізоферменту СYP 3A4 і помірно - Р-рр, спричиняв 1,5-кратне збільшення середніх значень АUC та 1,4-кратне збільшення C_{max} ривароксабану. Таке збільшення не вважається клінічно значущим (щодо застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).

Еритроміцин (500 мг тричі на добу), що помірно інгібує активність ізоферменту СYP 3A4 і Р-рр, спричиняв 1,3-кратне збільшення середніх рівноважних значень АUC і C_{max} ривароксабану. Таке збільшення не вважається клінічно значущим.

У пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості, на відміну від пацієнтів із нормальною функцією нирок, при застосуванні еритроміцину (500 мг 3 рази на день) відзначали 1,8-кратне зростання середнього значення АUC та 1,6-кратне збільшення C_{max} ривароксабану. У пацієнтів з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості на тлі еритроміцину спостерігали збільшення середнього значення АUC ривароксабану в 2 рази і підвищення C_{max} ривароксабану в 1,6 рази порівняно з пацієнтами без порушень функції нирок. Вплив еритроміцину є адитивним до явищ ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

Флуконазол (400 мг 1 раз на добу), вважається інгібітором СYP 3A4 середньої інтенсивності, і його застосування спричиняло 1,4-кратне збільшення середніх значень АUC та 1,3-кратне збільшення C_{max} ривароксабану. Таке збільшення не вважається клінічно значущим (щодо застосування пацієнтам з нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).

Зважаючи на обмежені клінічні дані щододронедарону, слід уникати одночасного його застосування з ривароксабаном.

Антикоагулянти

Після комбінованого призначення еноксапарину (одноразової дози 40 мг) і ривароксабану (одноразової дози 10 мг) спостерігався адитивний ефект щодо пригнічення активності фактора Ха, що не супроводжувалося додатковими змінами проб на згортання крові (ПЧ (протромбінового часу), АЧТЧ (активованого часткового тромбопластинового часу)). Еноксапарин не змінював фармакокінетику ривароксабану.

Через збільшення ризику розвитку кровотеч слід з обережністю ставитися до одночасного застосування з іншими антикоагулянтами (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)/інгібітори агрегації тромбоцитів

Після одночасного застосування ривароксабану (15 мг) і 500 мг напроксену клінічно клінічно релевантного подовження часу кровотечі не спостерігалось. Проте в окремих осіб можлива більш виражена фармакодинамічна відповідь.

Не спостерігалось клінічно значущих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному застосуванні Ксарелто® та 500 мг ацетилсаліцилової кислоти.

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії між ривароксабаном (15 мг) і клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг із подальшим призначенням підтримуючих доз 75 мг), але у підгрупі пацієнтів відзначене релевантне збільшення тривалості кровотечі, що не корелювало з агрегацією тромбоцитів і рівнями Р-селектину або GРІІb/ІІІа-рецептора.

Необхідно дотримуватися обережності при призначенні ривароксабану пацієнтам, які одночасно застосовують НПЗЗ (включаючи ацетилсаліцилову кислоту) та інгібітори агрегації тромбоцитів, оскільки ці лікарські засоби зазвичай підвищують ризик кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Варфарин

При переході пацієнтів з антагоністу вітаміну Кварфарину (МНВ 2–3) на ривароксабан (20 мг) або з ривароксабану (20 мг) на варфарин (МНВ 2–3) протромбіновий час та МНВ (Neoplastin) збільшувалися більш як адитивно (відзначалися окремі значення МНВ до 12), у той час як вплив на АЧТЧ, інгібування активності фактору Ха та ендогенний тромбіновий потенціал (ЕТП) був адитивним.

Якщо бажано перевірити фармакодинамічні ефекти ривароксабану під час періоду переходу, можуть бути використані тести на визначення активності анти-Ха, РіСТ і НерTest, оскільки варфарин не впливає на результати цих тестів. Починаючи з 4 доби після відміни варфарину і в подальшому всі тести (включаючи ПТ, АЧТЧ, інгібування активності фактора Ха та ЕТП) відображають лише ефект ривароксабану. Якщо бажано перевірити фармакодинамічні ефекти варфарину під час періоду переходу, можна використати визначення МНВ при досягненні C_{min} ривароксабану (через 24 години після прийому попередньої дози ривароксабану), оскільки у цей момент ривароксабан найменше впливає на результати тесту МНВ.

Між варфарином та ривароксабаном не відзначено фармакокінетичної взаємодії.

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування ривароксабану та рифампіцину, що є сильним індуктором CYP3A4 і P-gp, призводило до приблизно 50 % зниження середньої AUC ривароксабану та паралельного зменшення його фармакодинамічних ефектів. Одночасне застосування ривароксабану з іншими сильнодіючими індукторами CYP3A4 (наприклад фенітоїном, карбамазепіном, фенobarбіталом або засобами на основі звіробоя) також може спричинити зниження концентрацій ривароксабану у плазмі крові. Тому слід уникати одночасного призначення з препаратом потужних індукторів CYP3A4, окрім випадків, коли забезпечено ретельний нагляд за пацієнтом з метою виявлення ознак та симптомів тромбозу.

Інші препарати супутньої терапії

Не відзначалося клінічно значущих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному застосуванні ривароксабану з мідазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-глікопротеїну), аторвастатином (субстрат CYP3A4 і P-gp) або омепразолом (інгібітор протонної помпи). Ривароксабан не пригнічує і не індукує будь-які важливі ізоформи цитохрому CYP, такі як CYP3A4.

Вплив на лабораторні параметри

Вплив на показники згортання крові (ПЧ, АЧТЧ, Нер Test) є передбачуваний, з урахуванням механізму дії ривароксабану (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Особливості застосування.

Упродовж періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відповідає практиці застосування антикоагулянтів.

Ризик розвитку кровотечі

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають Ксарелто®, слід перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотечі. Рекомендується з обережністю застосовувати препарат при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У випадку серйозної кровотечі застосування Ксарелто® слід припинити.

У клінічних дослідженнях кровотечі зі слизових оболонок (наприклад, носові кровотечі, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи) та анемія зустрічались частіше на тлі довготривалої терапії ривароксабаном, ніж при лікуванні антагоністами вітаміну К. Зважаючи на це, додатково до належного клінічного нагляду, у відповідних випадках доцільно проводити лабораторну перевірку показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення випадків внутрішніх кровотеч.

Певні категорії пацієнтів, згідно із зазначеним нижче, мають підвищений ризик розвитку кровотечі. Такі пацієнти після початку лікування повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак та симптомів геморагічних ускладнень та анемії (див. розділ «Побічні реакції»).

При будь-якому зниженні рівня гемоглобіну чи артеріального тиску нез'ясованої етіології необхідно виявити джерело кровотечі.

Незважаючи на те, що лікування ривароксабаном не вимагає проведення стандартного моніторингу його експозиції, визначення рівня ривароксабану за допомогою відкаліброваних кількісних анти-фактор Ха тестів може виявитись корисним у виняткових ситуаціях, коли відомості про експозицію ривароксабану здатні вплинути на прийняття клінічних рішень, зокрема при передозуванні та екстрених хірургічних втручаннях (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції нирок

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація ривароксабану у плазмі крові може суттєво підвищуватися (в середньому у 1,6 раза), що може призвести до підвищеного ризику кровотечі.

Слід з обережністю застосовувати Ксарелто® пацієнтам з кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв.

Не рекомендується застосовувати препарат пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Слід з обережністю застосовувати Ксарелто® хворим із порушенням функції нирок, які одночасно отримують інші лікарські засоби, що призводять до підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Не рекомендується застосування Ксарелто® пацієнтам, які отримують супутнє системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи (наприклад, кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом та позаконазолом) або інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, ритонавіром). Ці препарати є потужними інгібіторами одночасно ізоферментів CYP 3A4 та P-gp, тому вони можуть підвищувати концентрації ривароксабану в плазмі крові до клінічно значущого рівня (в середньому у 2,6 раза), що може призводити до підвищення ризику виникнення кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно бути обережними при призначенні ривароксабану пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, що впливають на гемостаз, наприклад, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), ацетилсаліцилову кислоту та інгібітори агрегації тромбоцитів. Пацієнтам із ризиком розвитку виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту слід розглянути питання про проведення відповідного профілактичного лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші фактори ризику розвитку кровотеч

Як і інші антитромботичні препарати ривароксабан не рекомендується застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення кровотечі, у тому числі при наявності:

- ☐ вродженої або набутої патології згортання крові;
- ☐ неконтрольованої тяжкої артеріальної гіпертензії;
- ☐ іншого шлунково-кишкового захворювання без виразок в активній стадії що може потенційно призводити до геморагічних ускладнень (наприклад запальне захворювання кишечника, езофагіт, гастрит та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба);
- ☐ судинної ретинопатії;
- ☐ бронхоектазу або легеневої кровотечі в анамнезі.

Пацієнти зі штучними клапанами серця

Безпека та ефективність Ксарелто® не вивчалися у пацієнтів зі штучними серцевими клапанами, тому відсутні дані, які підтверджують, що Ксарелто® у дозі 20 мг (15 мг у пацієнтів із нирковою недостатністю середнього та тяжкого ступеня) забезпечує достатню антикоагуляцію у цієї групи пацієнтів. Не рекомендується застосовувати Ксарелто® для лікування таких пацієнтів.

Пацієнти з ТЕЛА та нестабільними гемодинамічними параметрами або хворі, яким необхідний тромболізис чи легенева емболектомія

Не рекомендується застосовувати Ксарелто® як альтернативу нефракціонованому гепарину у пацієнтів з легеневою емболією, що мають нестабільні гемодинамічні параметри або можуть проходити процедуру тромболізу чи легеневої емболектомії, оскільки безпеку та ефективність використання Ксарелто® у цих клінічних ситуаціях не встановлено.

Спинномозкова (епідуральна/спінальна) анестезія або пункція

При нейроаксіальній анестезії (епідуральній/спінальній анестезії) або виконанні спінальної/епідуральної пункції існує ризик розвитку епідуральної або спинномозкової гематоми, що може привести до тривалого чи незворотнього паралічу, у пацієнтів, які застосовують антитромботичні засоби для профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Ризик цих ускладнень підвищується при використанні постійних епідуральних катетерів або супутньому застосуванні лікарських препаратів, що впливають на гемостаз. Травматична або повторна епідуральна або спинномозкова пункції також можуть сприяти підвищенню ризику вказаних ускладнень. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням для виявлення ознак або симптомів неврологічних розладів (наприклад оніміння або відчуття слабкості у ногах, дисфункції кишечника або сечового міхура). При виявленні неврологічного дефіциту необхідні термінова діагностика та лікування. Лікар повинен оцінити потенційну користь і ризик перед проведенням такого втручання у пацієнтів, які застосовують антикоагулянти або готуються до застосування антикоагулянтів з метою профілактики тромбозу. Відсутній клінічний досвід

застосування 15 мг та 20 мг ривароксабану у таких ситуаціях.

Для зниження потенційного ризику кровотечі асоційованої із одночасним застосуванням ривароксабану та спинномозковою (епідуральною/спінальною) анестезією або пункцією необхідно брати до уваги фармакокінетичний профіль ривароксабану. Встановлення або вилучення епідурального катетера або люмбальної пункції найкраще проводити, коли очікується слабкий антикоагуляційний ефект ривароксабану (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Однак точний час досягнення достатнього зниження антикоагуляційного ефекту у кожного пацієнта не відомий.

Вилучати епідуральний катетер, на основі загальних фармакокінетичних характеристик, слід щонайменше через подвійний період напіввиведення, тобто не раніше ніж через 18 годин для пацієнтів молодого віку та 26 годин для пацієнтів літнього віку після призначення останньої дози ривароксабану (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Ривароксабан не приймати протягом перших 6 годин після вилучення епідурального катетера.

У випадку травматичної пункції призначення ривароксабану варто відкласти на 24 години.

Рекомендації щодо дозування препарату до та після інвазивних процедур і хірургічного втручання

У разі необхідності інвазивних процедур або хірургічних втручань застосування Ксарелто® 15 мг і 20 мг слід припинити щонайменше за 24 години до втручання, якщо це можливо, та на основі клінічного рішення лікаря. Якщо процедуру не можна відкласти, слід оцінити наявність підвищеного ризику виникнення кровотечі і терміновість втручання.

Застосування Ксарелто® потрібно відновити після проведення інвазивної процедури або хірургічного втручання так швидко, як тільки досягнуто адекватного гемостазу, та якщо застосування препарату дозволяє клінічна ситуація в цілому, що встановлено лікарем (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

Ризик розвитку кровотеч може збільшуватися з віком (див. розділ «Фармакокінетика»).

Інформація про допоміжні речовини

Ксарелто® містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, що супроводжуються непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа та мальабсорбцією глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ефективність та безпека застосування Ксарелто® вагітними жінками не вивчалася.

Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Через потенційну репродуктивну токсичність, значний ризик виникнення кровотеч та проходження ривароксабану через плацентарний бар'єр застосування Ксарелто® у період вагітності протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування ривароксабаном.

Годування груддю

Ефективність та безпека застосування Ксарелто® жінками у період годування груддю не вивчалася. У ході досліджень на тваринах встановлено, що ривароксабан виділяється з грудним молоком. Відповідно Ксарелто® протипоказаний до застосування у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно прийняти рішення стосовно припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії.

Фертильність

Спеціальні дослідження з оцінки впливу ривароксабану на фертильність людини не проводились. У ході дослідження фертильності самців і самиць щурів не було виявлено жодного впливу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Ксарелто® проявляє незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Повідомляли про побічні реакції, такі як випадки синкопального стану (частота: нечасто) або запаморочення (частота: часто) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам, у яких відзначаються побічні реакції такого типу, не слід керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Профілактика інсульту та системної емболії

Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 20 мг 1 раз на добу, ця доза також є максимальною рекомендованою дозою.

Лікування препаратом Ксарелто® слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку.

Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА

Протягом перших 3 тижнів для лікування гострого ТГВ і ТЕЛА рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 15 мг двічі на добу, після чого – по 20 мг Ксарелто® 1 раз на добу для тривалого лікування і профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА згідно наведеного режиму застосування препарату.

	Режим дозування	Максимальна добова доза
1-21 день	15 мг двічі на добу	30 мг
22 день і далі	20 мг один раз на добу	20 мг

Тривалість лікування визначається індивідуально після ретельної оцінки користі від застосування та потенційного ризику розвитку кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»). Рішення про короткострокову терапію (принаймні протягом 3 місяців) приймається, виходячи з наявності тимчасових факторів ризику (наприклад, нещодавно перенесена операція, травма, іммобілізація), а стосовно довгострокової – на підставі стійких факторів ризику або ідіопатичного ТГВ чи ТЕЛА.

У разі пропуску таблетки Ксарелто® по 15 мг під час лікування по 15 мг препарату двічі на добу (1-21 день) пацієнт повинен негайно прийняти дозу Ксарелто®, щоб забезпечити прийом 30 мг Ксарелто® на добу. У цьому випадку можна прийняти одночасно 2 таблетки по 15 мг. Наступного дня слід продовжити звичайний режим по 15 мг двічі на добу, як рекомендовано.

У випадку пропуску прийому таблетки під час режиму лікування один раз на добу (22 день і далі) пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку.

Перехід з антагоністів вітаміну К на Ксарелто®

Після прийняття рішення про перехід з антагоніста вітаміну К на Ксарелто® з метою профілактики інсульту та системної емболії необхідно припинити терапію антагоністами вітаміну К і починати застосування Ксарелто®, коли показник Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) становитиме ≤ 3 .

У пацієнтів, які проходять лікування ТГВ, ТЕЛА та яким проводять профілактику їх повторного виникнення, терапія антагоністами вітаміну К має бути припинена, а застосування Ксарелто® слід починати при досягненні показника МНВ $\leq 2,5$.

При переході пацієнтів з антагоністів вітаміну К на Ксарелто® після застосування Ксарелто® значення МНВ можуть бути хибно підвищені. МНВ не є валідованим методом для оцінки антикоагулянтної активності Ксарелто®, тому його не слід використовувати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехід з Ксарелто® на антагоністи вітаміну К

Існує можливість недостатньої антикоагуляції протягом періоду переходу з Ксарелто® на антагоніст вітаміну К. Так само, як і під час будь-якого переходу на альтернативний антикоагулянт, у цьому випадку має бути забезпечена безперервна адекватна антикоагуляція. Необхідно пам'ятати про те, що на тлі застосування Ксарелто® можуть визначатися хибно підвищені значення МНВ.

У разі переходу з Ксарелто® на антагоніст вітаміну К антагоніст вітаміну К слід починати приймати одночасно з Ксарелто® і продовжувати одночасний прийом, доки показник МНВ не буде становити ≥ 2 . Упродовж перших двох днів періоду переходу можна використовувати стандартне дозування антагоніста вітаміну К. Надалі дозування антагоніста вітаміну К коригується залежно від значення МНВ. Поки пацієнт одночасно застосовує Ксарелто® та антагоніст вітаміну К, МНВ слід визначати не раніше ніж через 24 години після прийому останньої дози Ксарелто® (перед прийомом наступної дози Ксарелто®). Після припинення застосування Ксарелто® МНВ можна достовірно визначати щонайменше через 24 години після прийому останньої дози Ксарелто® (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на Ксарелто®

Пацієнтам, які отримують парентеральні антикоагулянти, застосування Ксарелто® слід розпочинати за 0-2 години до моменту наступного планового введення парентерального препарату (наприклад низькомолекулярного гепарину) або у момент припинення застосування препарату для постійного парентерального введення (наприклад нефракціонованого гепарину для внутрішньовенного введення).

Перехід з Ксарелто® на парентеральні антикоагулянти

Першу дозу парентерального антикоагулянту ввести у той час, коли слід було б застосовувати наступну дозу Ксарелто®.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

Наявні обмежені клінічні дані у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 15 – 29 мл/хв) вказують на значне підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові. Зважаючи на це, при лікуванні пацієнтів цієї категорії препарат Ксарелто® слід застосовувати з обережністю. Не рекомендується застосування препарату пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Пацієнтам з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) рекомендовані наступні схеми дозування:

- для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь рекомендована доза становить 15 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).
- для лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактики повторного виникнення ТГВ та ТЕЛА: протягом перших 3 тижнів пацієнти повинні отримувати Ксарелто® по 15 мг двічі на добу.

Після закінчення цього періоду рекомендована доза становить 20 мг один раз на добу. У випадку, якщо ризик розвитку кровотечі у пацієнта переважає ризик рецидивів ТГВ та ТЕЛА, необхідно розглянути питання про зниження дози з 20 мг 1 раз на добу до 15 мг 1 раз на добу. Рекомендація стосовно застосування дози 15 мг виходить з фармакокінетичних даних і не досліджувалась у клінічних умовах (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

При призначенні хворим з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50-80 мл /хв) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Ксарелто® протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, що асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком виникнення кровотечі, у тому числі хворим на цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлда-П'ю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Маса тіла

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Стать

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Застосування у пацієнтів, які проходять процедуру кардіоверсії

Дозволяється розпочинати або продовжувати застосування Ксарелто® у пацієнтів, які можуть потребувати кардіоверсії.

При проведенні кардіоверсії під контролем черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕхо-КГ) у пацієнтів, які раніше не отримували антикоагулянти, застосування Ксарелто® необхідно розпочати принаймні за 4

години до кардіоверсії для забезпечення адекватного рівня антикоагуляції (див. Розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»). Для всіх пацієнтів до проведення кардіоверсії потрібно отримати підтвердження того, що вони приймали Ксарелто® згідно з призначенням. Під час прийняття рішення про початок та тривалість лікування необхідно враховувати рекомендації усталених керівництв стосовно антикоагуляційної терапії у хворих, які проходять процедуру кардіоверсії.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Таблетки слід вживати під час їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку, препарат Ксарелто® може бути подрібнений та змішаний з водою або їжею м'якої консистенції, такою як яблучне пюре, безпосередньо перед прийомом перорально. Після призначення пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг чи 20 мг у подрібненому стані препарат у вказаному вигляді необхідно приймати у безпосередньому зв'язку з введенням їжі.

Таблетки Ксарелто® у подрібненому вигляді можуть бути введені через шлунковий зонд. Правильне розташування зонду у шлунку має бути перевірено перед введенням Ксарелто®. Подрібнені таблетки слід вводити з невеликою кількістю води через шлунковий зонд, після чого зонд слід промити водою. Після призначення пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг або 20 мг у подрібненому стані, препарат у вказаному вигляді необхідно ввести через зонд одразу після ентерального харчування (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Ксарелто® у дітей до 18 років не встановлена. Дані щодо цієї категорії відсутні. Тому не рекомендується застосування препарату дітям до 18 років.

Передозування.

Зафіксовано рідкісні випадки передозування (до 600 мг) без таких ускладнень як кровотеча або інші побічні реакції. Унаслідок обмеженої абсорбції при введенні препарату у дозах, що значно перевищують терапевтичні (50 мг або вище), очікується ефект насичення без подальшого зростання середнього рівня у плазмі крові.

Не існує специфічного антидоту, який протидіє фармакологічним ефектам ривароксабану.

При передозуванні препарату для зменшення всмоктування ривароксабану можна застосовувати активоване вугілля.

Лікування кровотеч

При виникненні ускладнень у вигляді кровотечі слід відкласти введення наступної дози ривароксабану або припинити лікування, залежно від ситуації. Період напіввиведення ривароксабану становить приблизно 5-13 годин (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування слід призначати індивідуально, залежно від інтенсивності та локалізації кровотечі. У разі потреби слід провести належне симптоматичне лікування, наприклад, механічну компресію при інтенсивній кровотечі з носа, хірургічний гемостаз з процедурами контролю кровотечі, відновлення водно-електролітного балансу та гемодинамічну підтримку, переливання крові (еритроцитарної маси або свіжозамороженої плазми, залежно від стану, що виник: анемія або коагулопатія) або тромбоцитів.

Якщо після застосування зазначених вище заходів кровотеча не припинилася, слід розглянути можливість застосування прокоагулянтних препаратів зворотної дії, таких як концентрат протромбінового комплексу (РСС), концентрат активованого протромбінового комплексу (АРСС) або рекомбінантний фактор VIIa (r-FVIIa). Проте досвід застосування цих засобів при передозуванні ривароксабану обмежений. Рекомендації також базуються на обмежених неклінічних даних. Корекція дози рекомбінантного фактору VIIa має здійснюватися та титрування повинно проводитися залежно від ступеня контролю над кровотечею. У випадку масивних кровотеч слід розглянути питання про консультацію гематолога, залежно від ситуації (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Протаміну сульфат і вітамін К не повинні впливати на антикоагулянтну активність ривароксабану.

Найявний обмежений досвід застосування транексамової кислоти та відсутній досвід застосування амінокапронової кислоти і аprotиніну у пацієнтів, які отримують ривароксабан. Наукового обґрунтування доцільності або досвіду застосування системного гемостатичного препарату десмопресину для усунення симптомів передозування ривароксабану немає. З огляду на високе зв'язування з білками плазми крові

очікується, що ривароксабан не виводиться з організму шляхом діалізу.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Безпека застосування ривароксабану вивчалась в 11 дослідженнях фази III з участю 32625 пацієнтів, які отримували ривароксабан (див. таблицю 3).

Таблиця 3. Кількість пацієнтів, які брали участь у дослідженнях, максимальна добова доза та тривалість лікування у дослідженнях фази III

Показання	Кількість пацієнтів*	Максимальна добова доза	Максимальна тривалість лікування
Попередження венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводили планову операцію з ендопротезування кульшового або колінного суглобів	6 097	10 мг	39 днів
Профілактика ВТЕ у соматичних хворих	3 997	10 мг	39 днів
Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактика рецидивів	4 556	День 1–21: 30 мг День 22 і у подальшому: 20 мг	21 місяць
Попередження інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь	7 750	20 мг	41 місяць
Попередження атеротромботичних явищ у пацієнтів після ГКС	10 225	5 мг або 10 мг відповідно, у комбінації з ацетилсалициловою кислотою або у комбінації з ацетилсалициловою кислотою та клопидогрелем чи тиклопідинном	31 місяць

* Пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу ривароксабану

Найчастіше у пацієнтів, які отримували ривароксабан, повідомляли про такі відзначені побічні реакції як кровотечі (див. розділ «Особливості застосування» та наведений нижче підпункт «Інформація щодо окремих побічних реакцій»). Найчастішими (≥ 4 %) були повідомлення про носові кровотечі (5,9 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (4,2 %).

Загалом, у близько 67 % пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу ривароксабану, відзначалися побічні реакції, які виникли після початку лікування. Майже у 22 % пацієнтів спостерігалися побічні реакції, які, на думку дослідників, були пов'язані з терапією препаратом. У пацієнтів, які отримували Ксарелто® 10 мг і яким проводили оперативне втручання з ендопротезування кульшового або колінного суглобів, та у госпіталізованих соматичних хворих кровотечі відзначали приблизно у 6,8 % і 12,6 % пацієнтів відповідно, а анемія – у близько 5,9 % та 2,1 % відповідно. Серед пацієнтів, які приймали Ксарелто® в дозі 15 мг 2 рази на день з подальшим переходом на дозу 20 мг 1 раз на день для лікування ТГВ або ТЕЛА або Ксарелто® в дозі 20 мг 1 раз на день для профілактики рецидивів ТГВ і ТЕЛА, кровотечі спостерігалися у майже 27,8 % пацієнтів, а анемію – у близько 2,2 % пацієнтів.

У пацієнтів, які застосовували Ксарелто® 15мг двічі на добу з подальшим переходом на дозу 20 мг 1 раз на добу для лікування ТГВ та ТЕЛА, або Ксарелто 20 мг 1 раз на добу для попередження рецидивів ТГВ і ТЕЛА, кровотечі відзначались у майже 27,8 % пацієнтів, а анемія – у близько 2,2 % пацієнтів. У пацієнтів, які отримували лікування з метою попередження інсульту та системної емболії, кровотечі різного типу та

ступеня тяжкості відзначалися з частотою 28 випадків на 100 пацієнто-років, а анемія з частотою 2,5 випадкк на 100 пацієнто-років. У пацієнтів, які перенесли ГКС і отримували лікування для профілактики атеротромботичних явищ, частота кровотеч різного типу та ступеня тяжкості становила 22 випадки на 100 пацієнто-років. Анемія спостерігалася з частотою 1,4 випадку на 100 пацієнто-років. Нижче у таблиці 4 наведено частоту побічних реакцій, що виникали при застосуванні Ксарелто®. Побічні реакції узагальнені та описані з використанням класифікації Система Орган Клас (MedDRA). У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення їх тяжкості: часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$). Частота невідома: не може бути встановлена з огляду на наявні дані.

Таблиця 4. Усі побічні реакції, відзначені у пацієнтів після початку лікування у ході досліджень фази III.

Часто	Нечасто	Поодинокі	Частота невідома
<i>Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем</i>			
Анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри)	Тромбоцитемія (включаючи збільшення кількості тромбоцитів ^A)		
<i>Порушення з боку імунної системи</i>			
	Алергічна реакція, алергічний дерматит		
<i>Розлади з боку нервової системи</i>			
Запаморочення, головний біль	Мозкові та внутрішньочерепні крововиливи, синкопальний стан		
<i>Порушення з боку органів зору</i>			
Очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву)			
<i>Серцеві порушення</i>			
	Тахікардія		
<i>Судинні порушення</i>			
Артеріальна гіпотензія, гематома			
<i>Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітини</i>			
Носова кровотеча Кровохаркання			
<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>			
Кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор ^A , діарея, блювання ^A	Сухість у роті		
<i>Гепатобіліарні порушення</i>			
	Порушення функції печінки	Жовтяниця	
<i>Розлади з боку шкіри і підшкірної тканини</i>			

Свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіж), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи <i>Порушення з боку опорно-рухового апарату, сполучної і кісткової тканини</i>	Кропив'янка		
Біль у кінцівках ^A	Гемартроз	Крововиливи у м'язи	Компартмент-синдром внаслідок кровотечі
<i>Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів</i>			
Урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію ^B), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові) ^A			Ниркова недостатність / гостра ниркова недостатність внаслідок кровотечі, що спричинила гіперперфузію
<i>Системні порушення та стан, пов'язані з місцем застосування препарату</i>			
Гарячка ^A , периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію)	Погане самопочуття (включаючи нездужання)	Локалізований набряк ^A	
<i>Результати аналізів</i>			
Підвищення рівня трансаміназ	Підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня лужної фосфатази крові ^A , підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) ^A , підвищення рівня ліпази ^A , підвищення рівня амілази ^A , підвищення рівня гаммаглутаміл-трансферази (ГГТ) ^A	Підвищення рівня кон'югованого білірубіну (за супутнього підвищення рівня АЛТ або без такого)	
<i>Травми, отруєння, процедурні ускладнення</i>			
Постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани ^A		Судинна псевдоаневризма ^C	

A: Відзначено у ході профілактики ВТЕ у дорослих пацієнтів, яким проводили планову операцію з ендопротезування кульшового або колінного суглобів

B: Відзначені в ході лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактики їх рецидивів як дуже часті у жінок молодше 55 років

C: Відзначалися як нечасті при проведенні профілактики атеротромботичних явищ у пацієнтів, які перенесли ГКС (після черезшкірного втручання).

Інформація стосовно окремих побічних реакцій

З огляду на фармакологічний механізм дії ривароксабану, застосування Ксарелто® може супроводжуватися підвищенням ризику виникнення прихованої або явної кровотечі у будь-яких тканинах та органах, що може призводити до постгеморагічної анемії. Ознаки, симптоми та ступінь тяжкості (включаючи можливий летальний наслідок) відрізняються залежно від локалізації та вираженості кровотечі та/або анемії (див. розділ «Передозування/Лікування кровотеч»). У ході клінічних досліджень кровотечі зі слизових оболонок (наприклад, носові кровотечі, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи) та анемія зустрічались частіше при довготривалому лікуванні ривароксабаном, ніж при лікуванні антагоністами вітаміну К. Зважаючи на це, окрім належного клінічного спостереження, у відповідних випадках доцільно проводити лабораторну перевірку показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення випадків внутрішніх кровотеч. Ризик виникнення кровотечі може бути вищим у певних груп пацієнтів, наприклад у пацієнтів з неконтрольованою тяжкою артеріальною гіпертензією і/або у пацієнтів, які одночасно приймають препарат, який впливає на гемостаз (див. розділ «Особливості застосування/Ризик розвитку кровотеч»). Може посилюватись інтенсивність та/або тривалість менструальних кровотеч. Проявами геморагічних ускладнень можуть бути слабкість, астения, блідість, запаморочення, головний біль або набряк нез'ясованої етіології, диспное, шок невідомої етіології. У деяких випадках як наслідок анемії спостерігалися такі симптоми ішемії серця як біль у грудях або стенокардія. Були повідомлення про вторинні ускладнення, відомі як наслідок тяжкої кровотечі, такі як компартмент-синдром і ниркова недостатність унаслідок гіпоперфузії. Тому під час оцінки стану пацієнта, якому призначають антикоагулянти, слід зважувати на ризик виникнення кровотечі.

Постмаркетингові спостереження

Наступні побічні реакції були зареєстровані у ході постмаркетингового спостереження під час застосування Ксарелто®. Частота цих побічних реакцій не може бути визначена за даними постмаркетингового спостереження.

З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк та алергічний набряк (у ході досліджень фази III згадані явища відзначалися як нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)).

Гепатобіліарні порушення: холестаза, гепатит (включаючи гепатоцелюлярне ураження) (у ході досліджень фази III згадані явища відзначалися як поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)).

З боку кровоносної та лімфатичної систем: тромбоцитопенія (у ході досліджень фази III згадані явища відзначалися як нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$))

Повідомлення про небажані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °C.

Упаковка.

Таблетки, вкриті оболонкою по 15 мг:

по 14 таблеток у блістері, по 1 (14×1) або 3 (14×3) блістери у картонній пачці.

Таблетки, вкриті оболонкою по 20 мг:

по 10 або 14 таблеток у блістері, по 2 (14×2) або 10 (10×10) блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байєр Фарма АГ, Німеччина /
Bayer Pharma AG, Germany.

Місцезнаходження.

Кайзер-Вільгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Німеччина /
Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368, Leverkusen, Germany.