ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КСАРЕЛТО®

(XARELTO®)

Склад:

діюча речовина: rivaroxaban;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 2,5 мг ривароксабану;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, заліза оксид жовтий (Е 172), поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки світло-жовтого кольору з трикутником та цифрою 2,5 з одного боку та хрестоподібним логотипом «Байєр» — з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Прямі інгібітори фактора Ха. Ривароксабан. Код АТХ В01А F01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ривароксабан — високоселективний прямий інгібітор фактора Ха, що має високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактора Ха перериває внутрішній та зовнішній шляхи коагуляційного каскаду, внаслідок чого пригнічується формування тромбіну та утворення тромбу. Ривароксабан безпосередньо не пригнічує активність тромбіну (активованого фактора II) та не впливає на тромбоцити.

Фармакодинамічні ефекти

При застосуванні людям спостерігається дозозалежне пригнічення активності фактора Ха. Ривароксабан проявляє дозозалежний вплив на протромбіновий час, що достовірно корелює із концентрацією у плазмі крові (r = 0,98), якщо для аналізу використовується набір Neoplastin. При використанні інших реагентів результати будуть іншими. Показання щодо

протромбінового часу (ПЧ) варто оцінювати в секундах, оскільки МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) відкаліброване й провалідоване тільки для кумаринів і не може застосовуватися для інших антикоагулянтів.

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

Також ривароксабан дозозалежно збільшує активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і результат HepTest; однак ці параметри не рекомендується використовувати для оцінки фармакодинамічних ефектів ривароксабану. Під час лікування ривароксабаном у межах стандартної клінічної практики проведення моніторингу параметрів згортання крові не потрібне. Однак у разі клінічної необхідності рівень ривароксабану може бути виміряний за допомогою відкаліброваних кількісних антифактор-Ха-тестів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Клінічна ефективність і безпека

Гострий коронарний синдром (ГКС)

Клінічні дослідження ривароксабану були проведені з метою визначення ефективності ривароксабану для запобігання смерті від серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарда чи інсульту в пацієнтів, які недавно перенесли ГКС (інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST [STEMI], інфаркт міокарда без елевації сегмента ST [NSTEMI] чи нестабільна стенокардія [НС]). У ході базового подвійно сліпого дослідження ATLAS ACS 2 TIMI 51 15526 пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 для лікування в одній із трьох груп: ривароксабан 2,5 мг перорально двічі на день, ривароксабан 5 мг перорально двічі на день або плацебо двічі на день, що застосовувалися разом або тільки з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), або з АСК та тієнопіридином (клопідогрелем або тиклопідином). Пацієнти з ГКС віком до 55 років мали або цукровий діабет, або інфаркт міокарда в анамнезі. Середня тривалість терапії становила 13 місяців, а загальна тривалість терапії становила майже 3 роки. 93,2 % пацієнтів отримували АСК як супутню терапію плюс тієнопіридин та 6,8 % — тільки АСК. Серед пацієнтів, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію, 98,8 % отримували клопідогрель, 0,9 % — тиклопідин та 0,3 % — прасугрель. Пацієнти отримували першу дозу ривароксабану протягом періоду від 24 годин до 7 днів (в середньому 4,7 дня) після госпіталізації, але якнайшвидше після стабілізації ГКС, включаючи процедуру реваскуляризації та коли парентеральна антикоагулянтна терапія може бути припинена.

Обидва режими прийому ривароксабану (2,5 мг двічі на день та 5 мг двічі на день на тлі стандартної антитромбоцитарної терапії) були ефективні щодо подальшого зниження частоти серцево-судинних ускладнень. Оскільки режим прийому ривароксабану 2,5 мг двічі на день призводив до зниження летальності та було отримано дані про менший ризик кровотеч у разі застосування ривароксабану в нижчій дозі, ривароксабан слід застосовувати в дозі 2,5 мг двічі на день у комбінації з АСК або з АСК та клопідогрелем/тиклопідином для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після ГКС з підвищеним рівнем серцевих біомаркерів.

Порівняно з плацебо ривароксабан значно знижував частоту летальних наслідків від серцево-

судинних захворювань, інфаркту міокарда чи інсульту (первинна комбінована кінцева точка). Перевага була зумовлена зменшенням кількості летальних випадків від серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарда та проявилася досить рано зі збереженням стабільного лікувального ефекту протягом усього періоду терапії (див. таблицю 1). Частота випадків масивної кровотечі, не пов’язаної з аортокоронарним шунтуванням, за визначенням TIMI (основний показник безпеки) була вищою у пацієнтів, які отримували ривароксабан, ніж у пацієнтів, яким було призначено плацебо (див. таблицю 1). Однак різниця в частоті розвитку летальних кровотеч, артеріальної гіпотензії, що потребувала лікування внутрішньовенними інотропними препаратами та хірургічного втручання для зупинки кровотечі, в групі ривароксабану та плацебо була статистично незначущою.

Таблиця 1. Показники ефективності згідно з дослідженням III фази ATLAS ACS 2 TIMI 51

Об’єкт дослідження	Пацієнти з нещодавно перенесеним ГКС[a]	
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу, N = 5114, n (%) Відносний ризик (95 % ДІ [довірчий інтервал]) значення p[b]	Плацебо N = 5113 n (%)
Смерть від серцево-судинного захворювання, інфаркт міокарда або інсульт	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Смерть з будь-якої причини, інфаркт міокарда або інсульт	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Смерть від серцево-судинного захворювання	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Смерть з будь-якої причини	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)

[a] Модифікований аналіз популяції всіх рандомізованих пацієнтів.

[b] Порівняно з плацебо; значення p для логрангового критерію.

* Статистична перевага.

** Номінальна значущість.

Таблиця 2. Показники безпеки за даними дослідження III фази ATLAS ACS 2 TIMI 51

Об’єкт дослідження	Пацієнти з нещодавно перенесеним ГКС[a]	
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу, N = 5115, n (%) Відносний ризик (95 % ДІ) значення p[b]	Плацебо N = 5125 n (%)
Масивні кровотечі, не пов’язані із аортокоронарним шунтуванням за визначенням TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = <0,001*	19 (0,4 %)
Летальні кровотечі	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Симптомний внутрішньочерепний крововилив	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)

Артеріальна гіпотензія, що потребувала лікування внутрішньовенними інотропними препаратами	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Хірургічне втручання з приводу кровотечі, що не спиняється	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Переливання більше 4 одиниць крові протягом 48 годин	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

[a] Популяція пацієнтів, в якій проводиться оцінка безпеки і яка отримує лікування.

[b] Порівняно з плацебо; значення p для логранговго критерію.

* Статистично значущий показник.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) / захворювання периферичних артерій (ЗПА)

У ході дослідження III фази COMPASS (27395 пацієнтів) продемонстровано ефективність та безпеку ривароксабану для профілактики серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, інсульту у пацієнтів з ІХС або симптомним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) із високим ризиком ішемічних явищ. Пацієнти були під спостереженням у середньому протягом 23 місяців та максимум — 3,9 року.

Усі пацієнти (78,0 % чоловіки, 22,0 % жінки) були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 для лікування в одній із трьох груп: ривароксабан 2,5 мг 2 рази на день у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на день, ривароксабан 5 мг 2 рази на день або тільки АСК 100 мг 1 раз на день та їх відповідні плацебо.

Пацієнти без необхідності тривалого лікування інгібіторами протонної помпи були рандомізовані для отримання пантопразолу або плацебо.

Пацієнти з ІХС мали ІХС з багатосудинним ураженням та/або перенесений інфаркт міокарда. Для пацієнтів віком до 65 років необхідними критеріями включення у дослідження були атеросклероз із залученням щонайменше двох судинних басейнів або щонайменше із двома додатковими факторами ризику.

Пацієнти із захворюванням периферичних артерій мали або перенесені хірургічні втручання, такі як коронарне шунтування або перкутанна транслюмінарна ангіопластика, або ампутацію стопи у зв’язку із захворюванням артеріальних судин, або переміжну кульгавість із співвідношенням артеріального тиску нижніх кінцівок до артеріального тиску верхніх кінцівок < 0,90, або значущий стеноз периферичної артерії, або перенесену каротидну реваскуляризацію, або безсимптомний стеноз сонної артерії ≥ 50 %.

Критеріями виключення були, зокрема, необхідність призначення подвійної антиагрегантної терапії або інших не-АСК-антиагрегантів, або пероральних антикоагулянтів. Також виключалися пацієнти із високим ризиком розвитку кровотеч або серцевою недостатністю з фракцією викиду < 30 %, або III чи IV функціональним класом за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів, або будь-яким перенесеним протягом останнього місяця ішемічним нелакунарним інсультом, або геморагічним чи лакунарним інсультом в анамнезі.

Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на день у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на день перевершував АСК 100 мг у зниженні ризику комбінації явищ серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, інсульту (див. таблицю 3).

У пацієнтів, які лікувалися ривароксабаном 2,5 мг 2 рази на день у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на день порівняно з АСК 100 мг, відзначалася достовірно вища частота явищ первинного показника безпеки (масивна кровотеча за модифікованим визначенням ISTH) (див. таблицю 4).

Перевага ривароксабану 2,5 мг 2 рази на день у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на день порівняно з АСК 100 мг спостерігалась для первинного показника ефективності ВР [відносний ризик] = 0,89 (95 % ДІ 0,7–1,1) у пацієнтів ≥ 75 років (частота явищ 6,3 % порівняно з 7,0 %) та ВР = 0,70 (95 % ДІ 0,6–0,8) у пацієнтів < 75 років (3,6 % порівняно з 5,0 %). Підвищення ризику випадків масивної кровотечі за модифікованим визначенням ISTH становило ВР = 2,12 (95 % ДІ 1,5–3,0) у пацієнтів ≥ 75 років (5,2 % порівняно з 2,5 %) та ВР = 1,53 (95 % ДІ 1,2–1,9) у пацієнтів < 75 років (2,6 % порівняно з 1,7 %).

Застосування пантопразолу у дозі 40 мг один раз на добу додатково до антитромботичного лікарського засобу у пацієнтів, які не мали клінічної потреби в інгібіторах протонної помпи, не виявило переваг у профілактиці уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (а саме сукупності явищ кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту або обструкції чи перфорації верхніх відділів шлунково-кишкового тракту); частота порушень із боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту становила 0,39 на 100 пацієнто-років у групі застосування пантопразолу у дозі 40 мг один раз на добу та 0,44 на 100 пацієнто-років у групі застосування плацебо один раз на добу.

Таблиця 3. Показники ефективності за даними дослідження III фази COMPASS

Об’єкт дослідження	Пацієнти з ІХС/ЗПА [a]					
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу N = 9152		АСК 100 мг 1 раз на добу N = 9126		Відносний ризик (95 % ДІ) значення p [b)]	
	Пацієнти з порушеннями	КМ %	Пацієнти з порушеннями	КМ %	ВР (95 % ДІ)	значення p [b]
Інсульт, інфаркт міокарда або смерть від серцево-судинного захворювання	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
Інсульт	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
Інфаркт міокарда	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
Смерть від серцево-судинного захворювання	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Смерть з будь-якої причини	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Гостра ішемія кінцівки	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

[a] Статистичний аналіз усіх рандомізованих пацієнтів, первинний аналіз.

[b] Порівняно з АСК 100 мг; значення p для логрангового критерію.

* Статистично значуще зниження частоти явищ первинного показника ефективності.

ДІ — довірчий інтервал.

КМ % — оцінка кумулятивного ризику, розрахована на 900-му дні за Капланом — Маєром.

Таблиця 4. Показники безпеки за даними дослідження III фази COMPASS

Об’єкт дослідження	Пацієнти з ІХС/ЗПА[a]		
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу, N = 9152 n (кумулятивний ризик, %)	АСК 100 мг 1 раз на добу N = 9126 n (кумулятивний ризик, %)	Відносний ризик (95 % ДІ) значення p[b]
Масивні кровотечі (модифіковане визначення, ISTH)	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
Летальні кровотечі	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
Симптомна кровотеча у критичний орган (нелетальна)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
Кровотеча у місці хірургічного втручання, що потребує повторного оперативного втручання (нелетальна, не у критичний орган)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
Кровотеча, що призвела до госпіталізації (нелетальна, не у критичний орган, не потребує повторного оперативного втручання)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
З перебуванням в госпіталі вночі	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
Без перебування в госпіталі вночі	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Масивна шлунково-кишкова кровотеча	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Масивна внутрішньочерепна кровотеча	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

[a] Статистичний аналіз усіх рандомізованих пацієнтів, первинний аналіз.

[b] Порівняно з АСК 100 мг; значення p для логрангового критерію.

ДІ — довірчий інтервал.

Кумулятивний ризик — оцінка за Капланом — Маєром на 30-му місяці.

ISTH — Міжнародне товариство з вивчення тромбозу та гемостазу.

Пацієнти після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки з приводу симптомного ЗПА

У ключовому подвійно сліпому дослідженні фази III VOYAGER PAD 6564 пацієнти після нещодавно перенесеної успішної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки (хірургічної або ендоваскулярної, включаючи гібридні процедури) з приводу симптомного ЗПА були рандомізовані в одну з двох груп антитромботичної терапії: 2,5 мг ривароксабану 2 рази на день в поєднанні з 100 мг АСК 1 раз на день або 100 мг АСК 1 раз на день у співвідношенні 1:1. Пацієнтам дозволялося додатково отримувати стандартну дозу клопідогрелю один раз на день протягом 6 місяців. Метою дослідження було продемонструвати ефективність та безпеку застосування ривароксабану у комбінації з АСК для попередження інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, смерті від серцево-судинного захворювання, гострої ішемії кінцівки або великої ампутації судинної етіології у пацієнтів після нещодавніх успішних процедур реваскуляризації нижніх кінцівок з приводу симптомного ЗПА. У дослідженні брали участь пацієнти віком ≥ 50 років із задокументованим симптомним атеросклеротичним ЗПА нижніх кінцівок середнього та тяжкого ступеня, що підтверджувалося: клінічно (тобто функціональні обмеження), анатомічно (тобто візуалізація ознак ЗПА дистальніше зовнішньої клубової артерії) та гемодинамічно (кісточково-плечовий індекс [ABI] ≤ 0,80 або пальцево-плечовий індекс [TBI] ≤ 0,60 для пацієнтів без анамнезу реваскуляризації кінцівок або ABI ≤ 0,85 або TBI ≤ 0,65 для пацієнтів з реваскуляризацією кінцівки в анамнезі). Виключалися пацієнти, які потребували подвійної антитромбоцитарної терапії протягом > 6 місяців або будь-якої додаткової антитромбоцитарної терапії, крім АСК та клопідогрелю, або пероральної антикоагулянтної терапії, а також пацієнти із внутрішньочерепною кровотечею, інсультом або ТІА в анамнезі і пацієнти з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації < 15 мл/хв.

Середня тривалість спостереження склала 24 місяці, а максимальний період спостереження — 4,1 року. Середній вік зарахованих пацієнтів становив 67 років, а 17 % пацієнтів були віком > 75 років. Середній час від індексної процедури реваскуляризації до початку досліджуваного лікування становив 5 днів у загальній популяції (6 днів після операції та 4 дні після ендоваскулярної реваскуляризації, включаючи гібридні процедури). В цілому 53,0 % пацієнтів отримували короткочасну фонову терапію клопідогрелем із середньою тривалістю 31 день. Згідно з протоколом дослідження, лікування можна було розпочати якомога швидше, але не пізніше ніж через 10 днів після успішної відповідної процедури реваскуляризації та після забезпечення гемостазу.

Ривароксабан у дозі 2,5 мг 2 рази на день у поєднанні з АСК 100 мг 1 раз на день був кращим у зниженні частоти явищ первинної комбінованої кінцевої точки (інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, смерті від серцево-судинного захворювання, гострої ішемії кінцівки та великої ампутації судинної етіології) порівняно з лише АСК (див. таблицю 5). Частота явищ первинного показника безпеки (масивних кровотеч за визначенням TIMI) була вищою у пацієнтів, які отримували ривароксабан та АСК, без збільшення частоти летальних або внутрішньочерепних кровотеч (див. таблицю 6).

Вторинні показники ефективності перевіряли у заздалегідь визначеному ієрархічному порядку (див. таблицю 5).

Таблиця 5. Показники ефективності за даними дослідження III фази VOYAGER PAD

Об’єкт дослідження	Пацієнти після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки через симптоматичне ЗПА[a)]		
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу N = 3286 n (кумулятивний ризик, %)[c)]	АСК 100 мг 1 раз на добу N = 3278 n (кумулятивний ризик, %)[c)]	Відносний ризик (95 % ДІ) значення p[d)]
Первинний показник ефективності[b)]	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043[e)]*
Інфаркт міокарда	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70;1,12)
Смерть від серцево-судинного захворювання	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63;1,19)
Смерть з будь-якої причини	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93;1,40)
Гостра ішемія кінцівки[f]	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55;0,82)
Велка ампутація судинної етіології	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68;1,16)
Вторинні показники ефективності			
Незапланована реваскуляризація індексної кінцівки при рецидивній ішемії кінцівки	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140[e)]*
Госпіталізація з приводу коронарного або периферичного ускладнення (тієї чи іншої нижньої кінцівки) тромботичної етіології	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001[e)]*
Смерть з будь-якої причини	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92;1,27)
Явища ВТЕ	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37;1,00)

[a)] Статистичний аналіз усіх рандомізованих пацієнтів, первинний аналіз; оцінка Незалежним комітетом з вирішення клінічних питань.

[b)] Комбінована кінцева точка — випадки інфаркту міокарду, ішемічного інсульту, смерті від серцево-судинних захворювань (смерть від серцево-судинних захворювань та невідома причина смерті), гострої ішемії кінцівки та великої ампутації судинної етіології.

[c)] Враховується лише перше виникнення явища, що аналізується, в межах обсягу даних від суб’єкта.

[d)] ВР (95 % ДІ) базується на моделі пропорційної небезпеки Кокса, стратифікованій за типом процедури та застосуванням клопідогрелю з лікуванням як єдиним коваріатом.

[e)] Одностороннє значення p базується на логарифмічному тесті, стратифікованому за типом процедури та застосуванням клопідогрелю з лікуванням як фактором.

[f] Гостра ішемія кінцівки визначається як раптове значне погіршення перфузії кінцівки, або з новим дефіцитом пульсу, або як таке, що потребує терапевтичного втручання (тобто тромболізису або тромбектомії, або термінової реваскуляризації), і що потребує госпіталізації.

* Зниження показника ефективності було статистично достовірно більшим.

Таблиця 6. Показники безпеки за даними дослідження III фази VOYAGER PAD

Об’єкт дослідження	Пацієнти після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки через симптоматичне ЗПА [a]		
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу N = 3256 n (кумулятивний ризик, %)[b]	АСК 100 мг 1 раз на добу N = 3248 n (кумулятивний ризик, %)[b]	Відносний ризик (95 % ДІ)[c] значення p[d]
Масивна кровотеча за визначенням TIMI (пов’язана із шунтуванням коронарної артерії / не пов’язана із шунтуванням коронарної артерії)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
Смертельна кровотеча	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33;3,15)
Внутрішньочерепна кровотеча	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38;1,61)
Очевидна кровотеча, пов’язана з падінням гемоглобіну на ≥ 50 г/л / гематокриту на ≥ 15%	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
ISTH велика кровотеча	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
Летальна кровотеча	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26;2,19)
Нелетальна кровотеча у критичний орган	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH клінічно значуща невелика кровотеча	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)

[a] Статистичний аналіз (усіх рандомізованих пацієнтів, що прийняли щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу); оцінка Незалежним комітетом з вирішення клінічних питань.

[b] n = кількість пацієнтів із ускладненнями, N = кількість пацієнтів із ризиком, % = 100 * n/N, n/100 пацієнто-років = відношення кількості суб’єктів з випадками ускладнень до сукупного часу ризику.

[c] ВР (95 % ДІ) базується на моделі пропорційної небезпеки Кокса, стратифікованій за типом процедури та застосуванням клопідогрелю з лікуванням як єдиним коваріатом.

[d] Двостороннє значення p базується на логарифмічному тесті, стратифікованому за типом процедури та застосуванням клопідогрелю з лікуванням як фактором.

ІХС із серцевою недостатністю

Дослідження COMMANDER HF включало 5022 пацієнти із серцевою недостатністю та вираженою ішемічною хворобою серця після госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності (СН), яких було рандомізовано в групу, що отримувала ривароксабан 2,5 мг двічі на день (N = 2507), та групу, що отримувала плацебо (N = 2515). Загальна медіана тривалості лікування становила 504 дні.

У пацієнтів мала бути симптомна СН протягом принаймні 3 місяців із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ≤ 40 %, задокументованою протягом року напередодні включення у дослідження. На початку дослідження медіана фракції викиду становила 34 % (IQR: 28–38 %); 53 % пацієнтів мали СН III чи IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA).

Первинний аналіз ефективності (тобто сукупність випадків смерті з усіх причин, ІМ або інсульту) не показав статистично значущої різниці між групою ривароксабану 2,5 мг 2 рази на день та групою плацебо з ВР = 0,94 (95 % ДІ 0,84–1,05), p = 0,270. Показник смертності з усіх причин не відрізнявся в групах ривароксабану та плацебо за кількістю випадків (частота випадків на 100 пацієнто-років; 11,41 проти 11,63, ВР: 0,98; 95 % ДІ: 0,87 до 1,10; p = 0,743). Частота випадків ІМ на 100 пацієнто-років в групах ривароксабану та плацебо становила 2,08 та 2,52 (ВР 0,83; 95 % ДІ: 0,63 до 1,08; p = 0,165), а частота випадків інсульту на 100 пацієнто-років — 1,08 та 1,62 (ВР: 0,66; 95 % ДІ: 0,47 до 0,95; p = 0,023) відповідно. Основний показник безпеки (тобто сукупність летальних кровотеч або кровотеч у критичний орган, що можуть призвести до стійкої втрати працездатності, спостерігався у 18 (0,7 %) пацієнтів у групі лікування ривароксабаном 2,5 мг двічі на добу та у 23 (0,9 %) пацієнтів у групі плацебо (ВР = 0,80; 95 % ДІ 0,43–1,49; p = 0,484). У групі ривароксабану спостерігалося статистично значуще підвищення частоти випадків масивної кровотечі за визначенням ISTH порівняно з плацебо (частота випадків на 100 пацієнто-років: 2,04 та 1,21 (ВР 1,68; 95 % ДІ: 1,18–2,39; p = 0,003) відповідно).

В підгрупі пацієнтів із легкою та помірною серцевою недостатністю ефекти лікування ривароксабаном в дослідженні COMPASS були аналогічними ефектам, що спостерігались в усій популяції дослідження (див. розділ «Ішемічна хвороба серця (ІХС) / захворювання периферичних артерій (ЗПА)» вище).

Пацієнти з позитивними результатами тесту для трьох антифосфоліпідних антитіл

Ривароксабан було порівняно із варфарином у пацієнтів з тромбозом в анамнезі з діагностованим антифосфоліпідним синдромом (АФС) з високим ризиком тромбоемболічних явищ (позитивні результати щодо всіх трьох антифосфоліпідних антитіл: вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла, анти-бета-2-глікопротеїн-I-антитіла) у рандомізованому відкритому мультицентровому спонсорованому дослідниками клінічному випробуванні із «заслепленою» оцінкою кінцевої точки. Дослідження було припинено достроково після включення 120 пацієнтів внаслідок зростання частоти тромбоемболічних явищ у пацієнтів, які приймали ривароксабан. Середній період спостереження становив 569 днів, 59 пацієнтів було рандомізовано в групу застосування ривароксабану в дозі 20 мг (15 мг для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв) і 61 — варфарину (МНВ 2,0–3,0). Тромботичні явища були у 12 % пацієнтів, рандомізованих у групу застосування ривороксабану (4 ішемічних інсульти та 3 інфаркти міокарда). Не було зареєстровано тромбоемболічних явищ у пацієнтів, рандомізованих в групу застосування варфарину. Великі кровотечі спостерігалися у 4 пацієнтів

(7 %) групи ривароксабану та 2 пацієнтів (3 %) групи варфарину.

Застосування дітям

Європейська медична агенція відмовилася від права вимагати виконання зобов'язання стосовно подання результатів досліджень із застосуванням лікарського засобу Ксарелто® усім підгрупам дітей для попередження тромбоемболічних ускладнень (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Всмоктування

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

При пероральному застосуванні ривароксабан майже повністю всмоктується, і його біодоступність після прийому доз 2,5 мг та 10 мг є високою і становить 80-100 % незалежно від прийому їжі. Застосування таблеток ривароксабану 2,5 мг, 10 мг під час вживання їжі не впливає на AUC та C_{max} ривароксабану. Таблетки ривароксабану 2,5 мг та 10 мг можна приймати незалежно від вживання їжі.

Фармакокінетика ривароксабану наближається до лінійної при застосуванні його в дозах до 15 мг 1 раз на добу. Фармакокінетика ривароксабану характеризується помірною змінністю; індивідуальна змінність (варіаційний коефіцієнт) становить від 30 до 40 %.

Всмоктування ривароксабану залежить від місця його вивільнення у шлунково-кишковому тракті. Дослідження показали зниження AUC на 29 % та C_{max} на 56 % при застосуванні грануляту ривароксабану з вивільненням діючої речовини в проксимальному відділі тонкого кишечника порівняно з таблетованою формою. Експозиція зменшується ще більше при вивільненні діючої речовини в дистальному відділі тонкого кишечника чи висхідній частині ободової кишки. Таким чином, слід уникати введення ривароксабану дистальніше шлунка через можливе зниження абсорбції та відповідного впливу на експозицію.

Біодоступність (AUC та C_{max}) ривароксабану 20 мг, призначеного перорально у вигляді подрібненої таблетки, змішаної з яблучним пюре або водою, та введеного через шлунковий зонд безпосередньо перед прийомом рідкої їжі, аналогічна біодоступності ривароксабану, прийнятого у вигляді цілої таблетки. Враховуючи передбачуваний дозопропорційний фармакокінетичний профіль ривароксабану, дані щодо біодоступності, отримані в цьому дослідженні, імовірно, стосуються і нижчих доз ривароксабану.

Розподіл

В організмі людини більша частина ривароксабану (92-95 %) зв'язана з білками плазми, основним зв'язуючим компонентом є сироватковий альбумін. Об'єм розподілу — середній, Vss становить приблизно 50 л.

Метаболізм і виведення з організму

Ривароксабан виводиться переважно у формі метаболітів (приблизно ⅔ прийнятої дози), причому половина з них виводиться нирками, а інша половина — з калом. ⅓ дози підлягає прямій нирковій екскреції з сечею у вигляді незміненої активної речовини, головним чином за допомогою активної ниркової секреції.

Метаболізм ривароксабану здійснюють ізоферменти CYP 3A4, CYP 2J2, а також ферменти, незалежні від системи цитохрому Р. Основними ділянками біотрансформації є морфолінова група, що піддається окисному розкладанню, і амідні групи, які підлягають гідролізу.

Згідно з отриманими *in vitro* даними, ривароксабан є субстратом для білків-переносників P-gp (Р-глікопротеїну) і Bcrp (білка резистентності до раку молочної залози).

Незмінений ривароксабан відіграє найбільш важливу роль у людській плазмі, важливі або активні циркулюючі метаболіти в плазмі не виявлені. Ривароксабан, системний кліренс якого становить приблизно 10 л/год, може бути віднесений до лікарських речовин з низьким рівнем кліренсу. Після внутрішньовенного застосування дози 1 мг період напіввиведення становить близько 4,5 години. При пероральному застосуванні елімінація обмежується швидкістю абсорбції. Термінальний період напіввиведення ривароксабану із плазми крові становить від 5 до 9 годин у молодих пацієнтів і від 11 до 13 годин — у пацієнтів літнього віку.

Особливі категорії

Стать

У чоловіків і жінок клінічно значущих відмінностей фармакокінетики та фармакодинаміки не виявлено.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку концентрації ривароксабану у плазмі крові вищі, ніж у молодих пацієнтів; середнє значення AUC приблизно в 1,5 раза перевищує відповідні значення у молодих пацієнтів, головним чином внаслідок зниженого (уявного) загального ниркового кліренсу. Корекція дози не потрібна.

Маса тіла пацієнта

Занадто мала або велика маса тіла (менше 50 кг або більше 120 кг) лише незначно впливає на концентрацію ривароксабану в плазмі крові (розходження становить менше 25 %). Корекція дози не потрібна.

Етнічні особливості

Клінічно значущих розходжень фармакокінетики (ФК) і фармакодинаміки (ФД) ривароксабану у пацієнтів європейської, афро-американської, латиноамериканської, японської або китайської етнічної приналежності не спостерігали.

Печінкова недостатність

У хворих на цироз печінки з легкою печінковою недостатністю (клас А за класифікацією Чайлда — П’ю) спостерігали лише незначні відмінності фармакокінетики ривароксабану (у середньому 1,2-разове збільшення показників AUC), що майже збігалися з параметрами, відміченими у контрольній групі здорових добровольців.

У хворих на цироз печінки із печінковою недостатністю середньої тяжкості (клас В за класифікацією Чайлда — П’ю) середня AUC ривароксабану була значно підвищена (2,3 раза) порівняно з такою у здорових добровольців. AUC незв’язаної речовини підвищувалась у 2,6 раза. У цих пацієнтів також відзначали знижене виведення ривароксабану з сечею, характерне для пацієнтів з нирковою недостатністю середньої тяжкості. Немає даних щодо

пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки.

У пацієнтів із печінковою недостатністю середньої тяжкості пригнічення активності фактора Ха було виражене сильніше (2,6-кратне розходження), ніж у здорових добровольців. ПЧ також (2,1-кратно) перевищував показники здорових добровольців. Пацієнти з порушенням функції печінки середньої тяжкості були більш чутливими до ривароксабану, що призводило до більш крутої кривої ФК/ФД залежності між концентрацією і ПЧ.

Ривароксабан протипоказаний до застосування пацієнтам із захворюваннями печінки, що супроводжуються коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі хворим на цироз печінки класу В і С (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність

Відзначалося збільшення експозиції ривароксабану, яке корелює зі зниженням функції нирок, що визначали за кліренсом креатиніну.

В осіб з легким (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв), середньої тяжкості (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) або тяжким (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) порушенням функції нирок концентрації ривароксабану у плазмі крові (AUC) були в 1,4, 1,5 та 1,6 раза вищими порівняно з такими у здорових добровольців. Відповідно спостерігалося збільшення фармакодинамічних ефектів.

В осіб з легким, середньої тяжкості або тяжким порушенням функції нирок загальне пригнічення активності фактора Ха було більшим у 1,5, 1,9 та 2 рази відповідно порівняно з таким у здорових добровольців; ПЧ подібним чином зростав 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 крові виведення ривароксабану з організму під час діалізу є малоймовірним. Не рекомендується застосовувати препарат пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв. Ривароксабан слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну 15-29 мл/хв (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні дані, відзначені у хворих

У пацієнтів з ГКС, які отримували ривароксабан у дозі 2,5 мг 2 рази на добу з метою профілактики атеротромботичних явищ, середній геометричний показник концентрації (90 % прогностичний інтервал) через 2–4 години та через близько 12 годин після прийому препарату (час, що приблизно відображає досягнення максимальної й мінімальної концентрацій у проміжках між прийомами доз) становив 47 (13–123) і 9,2 (4,4–18) мкг/л відповідно.

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв’язки

Оцінку фармакокінетичного/фармакодинамічного (ФК/ФД) взаємозв’язку між концентрацією ривароксабану у плазмі крові і декількома фармакодинамічними кінцевими точками (пригнічення фактору Ха, ПЧ, АЧТЧ, Heptest) проводили після застосування широкого діапазону доз (від 5 до 30 мг 2 рази на добу). Взаємозв’язок між концентрацією ривароксабану й активністю фактора Ха найкраще визначається за допомогою E_{max}-моделі. Що стосується ПЧ, лінійна модель перетинання відрізків зазвичай дає змогу отримати найдостовірніші дані. Залежно від різних реагентів для визначення ПЧ, кутовий коефіцієнт може суттєво відрізнятися. При застосуванні реагенту Neoplastin для вимірювання ПЧ початковий ПЧ становив близько 13 секунд, а кутовий коефіцієнт — 3-4 секунди/(100 мкг/л). Результати

аналізів ФК/ФД взаємозв’язків у дослідженнях II фази та III фази відповідали даним, отриманим у здорових добровольців.

Застосування дітям

Ефективність та безпеку застосування препарату за показанням ГКС та ІХС/ЗПА дітям не вивчали.

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.

Реакції, відзначені під час досліджень токсичності багаторазових доз, були переважно зумовлені надмірною фармакологічною активністю ривароксабану.

Не відзначено жодного впливу на фертильність самців чи самок тварин. У ході досліджень на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність, пов’язана з фармакологічним механізмом дії ривароксабану (зокрема, геморагічні ураження). При клінічно значущих плазмових концентраціях спостерігалася ембріофетальна токсичність (постімплантаційні втрати, затримка/прогресування окостеніння, розсіяні світлозабарвлені плями) та підвищена частота загальних мальформацій і плацентарних змін. У ході пренатальних та постнатальних досліджень на щурах спостерігалася знижена життєздатність потомства при дозуванні, що було токсичним для самок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Ксарелто® призначати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) або у комбінації з АСК та клопідогрелем або тиклопідином для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) з підвищеним рівнем серцевих біомаркерів (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

Лікарський засіб Ксарелто® призначати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або симптомним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) з високим ризиком ішемічних явищ.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ривароксабану або до допоміжних речовин лікарського засобу.
- Клінічно значуща активна кровотеча.
- Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч. Вони

можуть включати наявні на даний момент або нещодавно виявлені виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні новоутворення з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесену травму головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку чи очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, виявлене чи підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні внутрішньоспінальні чи внутрішньоцеребральні судинні аномалії.

- Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, наприклад з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин), похідними гепарину (фондапаринукс), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігатрану етексилат, апіксабан), окрім специфічних обставин переходу на антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або випадків, коли нефракціонований гепарин призначають у дозах, необхідних для забезпечення функціонування катетера центральних вен чи артерій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Супутня терапія ГКС з використанням антиагрегантних засобів у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

- Супутня терапія ІХС/ЗПА з використанням АСК у пацієнтів із геморагічним або лакунарним інсультом в анамнезі або з будь-яким інсультом, перенесеним протягом останнього місяця (див. розділ «Особливості застосування»).

- Захворювання печінки, що асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлда — П’ю (див. розділ «Фармакокінетика»).

- Період вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливі заходи безпеки.

Подрібнення таблеток

Таблетки ривароксабану можна подрібнити та суспендувати у 50 мл води і ввести за допомогою назогастрального зонда або шлункового зонда для годування після перевірки правильності його розташування у шлунку (після чого зонд слід промити водою). Оскільки всмоктування ривароксабану залежить від місця вивільнення активної речовини, слід уникати введення ривароксабану дистально в шлунок, оскільки це може призвести до зменшення абсорбції і, отже, до зменшення впливу активної речовини. Після введення таблеток по 2,5 мг немає необхідності одразу вводити ентеральне годування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори CYP3A4 та P-gp

Супутнє застосування ривароксабану з кетоконазолом (400 мг 1 раз на день) або ритонавіром (600 мг 2 рази на день) призводило до 2,6-кратного/2,5-кратного підвищення середньої

рівноважної AUC ривароксабану і 1,7-кратного/1,6-кратного збільшення середньої C_{max} ривароксабану, яке супроводжувалося значним посиленням фармакодинамічних ефектів препарату, що може підвищувати ризик кровотечі. Зважаючи на це, застосування лікарського засобу 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 CYP3A4 та P-gp (див. розділ «Особливості застосування»).

Речовини, які активно інгібують тільки один зі шляхів виведення ривароксабану з організму, CYP3A4 або P-gp, як очікується, збільшують концентрацію ривароксабану в плазмі крові меншою мірою. Наприклад, кларитроміцин (500 мг 2 рази на день), що є потужним інгібітором CYP3A4 і інгібітором P-gp середньої інтенсивності, спричиняв 1,5-кратне збільшення середніх значень AUC та 1,4-кратне збільшення C_{max} ривароксабану. Взаємодія з кларитроміцином, ймовірно, не є клінічно значущою для більшості пацієнтів, але може бути потенційно значущою для пацієнтів групи високого ризику (щодо застосування пацієнтам з нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).

Еритроміцин (500 мг 3 рази на день), що помірно інгібує ізофермент CYP3A4 і P-gp, спричиняв 1,3-кратне збільшення середніх рівноважних значень AUC і C_{max} ривароксабану. Взаємодія з еритроміцином, ймовірно, не є клінічно значущою для більшості пацієнтів, але може бути потенційно значущою для пацієнтів групи високого ризику.

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

Флуконазол (400 мг 1 раз на день) вважається інгібітором CYP3A4 середньої інтенсивності, і його застосування спричиняло 1,4-кратне збільшення середніх значень AUC та 1,3-кратне збільшення C_{max} ривароксабану. Взаємодія з флуконазолом, ймовірно, не є клінічно значущою для більшості пацієнтів, але може бути потенційно значущою для пацієнтів групи високого ризику (щодо застосування пацієнтам з нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).

Зважаючи на обмежені клінічні дані щодо дронедарону, 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 відносно активності антифактора-Ха, що не супроводжувався додатковими змінами результатів аналізів на згортання крові (ПЧ [протромбіновий час], АЧТЧ [активований частковий тромбопластиновий час]). Еноксапарин не змінював фармакокінетику ривароксабану.

З огляду на підвищення ризику кровотеч, слід дотримуватися обережності пацієнтам, які одночасно отримують інші антикоагулянти (див. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) / інгібітори агрегації тромбоцитів

Після одночасного застосування 15 мг ривароксабану та 500 мг напроксену клінічно релевантного подовження часу кровотечі не спостерігали. Проте в окремих осіб можлива більш виражена фармакодинамічна реакція.

При одночасному застосуванні ривароксабану з ацетилсаліциловою кислотою (500 мг) не спостерігалося жодної клінічно значущої фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії.

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії між ривароксабаном 15 мг і клопідогрелем (ударна доза 300 мг із подальшим призначенням підтримуючих доз 75 мг), але в одній підгрупі пацієнтів виявлено релевантне збільшення часу кровотечі, що не корелювало з агрегацією тромбоцитів і рівнями Р-селектину або GPIIb/ IIIa-рецепторів.

Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам, які одночасно отримують НПЗП (у тому числі ацетилсаліцилову кислоту) й інгібітори агрегації тромбоцитів, оскільки ці лікарські засоби зазвичай підвищують ризик розвитку кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) / інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (ІЗЗСН)

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, існує ймовірність підвищення ризику розвитку кровотеч у пацієнтів, які одночасно застосовують СІЗЗС або ІЗЗСН внаслідок впливу останніх на тромбоцити. При одночасному застосуванні з ривароксабаном у ході клінічних досліджень спостерігався кількісно вищий рівень великих та незначних клінічно значущих кровотеч в усіх групах терапії.

Варфарин

При переході пацієнтів з варфарину (МНВ 2,0–3,0) на ривароксабан (20 мг) або з ривароксабану (20 мг) на варфарин (МНВ 2,0–3,0) збільшувався протромбіновий час / МНВ (тест Neoplastin) більш як адитивно (індивідуальні значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) досягали 12), тоді як вплив на АЧТЧ, інгібування активності фактора Ха і ендогенний тромбіновий потенціал (ЕТП) були адитивними.

Якщо необхідно оцінити фармакодинамічні ефекти ривароксабану під час періоду переходу, можна визначити пригнічення активності фактора Ха, PiCT і HepTest, оскільки варфарин не впливає на результати цих тестів. Починаючи з 4 доби після відміни варфарину всі тести (включаючи ПТ, АЧТЧ, інгібування активності фактора Ха та ЕТП) відображають лише ефект ривароксабану.

Якщо необхідно визначати фармакодинамічні ефекти варфарину під час періоду переходу, можна використати тест МНВ при мінімальній плазмовій концентрації 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 і рифампіцину, сильного індуктора CYP3A4, призводило до приблизно 50 % зниження середньої AUC ривароксабану й паралельного зменшення його фармакодинамічних ефектів. Одночасне застосування ривароксабану з

іншими сильнодіючими індукторами CYP3A4 (наприклад з фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом або засобами на основі звіробою) також може спричинити зниження концентрацій ривароксабану в плазмі крові. Тому слід уникати одночасного призначення з препаратом потужних індукторів CYP3A4, окрім випадків, коли забезпечено ретельний нагляд за пацієнтом з метою виявлення симптомів тромбозу.

Інші препарати супутньої терапії

Не відзначалося клінічно значущих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному застосуванні ривароксабану з мідазоламом (субстрат CY3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатином (субстрат CYP3A4 та P-gp) або омепразолом (інгібітор протонної помпи). Ривароксабан не пригнічує і не індукує жодну з основних ізоформ CYP, наприклад CYP3A4.

Не відзначено жодних клінічно значущих взаємодій з їжею (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив на лабораторні параметри

Вплив на результати проб згортання (ПЧ, АЧТЧ, Hep Test) є передбаченим з огляду на механізм дії ривароксабану (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Особливості застосування.

У пацієнтів з ГКС вивчалися ефективність та безпека застосування лікарського засобу Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на день разом з антитромбоцитарним засобом АСК або АСК з клопідогрелем/тиклопідином.

У пацієнтів з високим ризиком ішемічних явищ з ІХС/ЗПА ефективність та безпека лікарського засобу Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на день досліджувалися при застосуванні у комбінації з АСК.

У пацієнтів після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки через симптомне ЗПА ефективність та безпеку застосування лікарського засобу Ксарелто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг 2 рази на день досліджували у поєднанні з антиагрегантами АСК або АСК клопідогрель короткостроково. При необхідності подвійна антитромбоцитарна терапія клопідогрелем повинна бути короткостроковою. Слід уникати тривалої подвійної антитромбоцитарної терапії (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування в комбінації з іншими антитромбоцитарними засобами, наприклад прасугрелем або тикагрелором, не вивчалося і не рекомендується.

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

Ризик розвитку кровотеч

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають лікарський засіб Ксарелто®, повинні 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 лікарського засобу Ксарелто® слід припинити (див. розділ «Передозування»).

У ході клінічних досліджень кровотечі зі слизових оболонок (наприклад носові кровотечі, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи, включаючи аномальну вагінальну кровотечу або посилення менструальної кровотечі) та анемія зустрічалися частіше при довготривалій терапії ривароксабаном на тлі одно- чи двокомпонентної антиагрегантної терапії. Тому додатково до належного клінічного нагляду у відповідних випадках доцільним є проведення лабораторного контролю показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення прихованих кровотеч і визначення клінічної значущості явних кровотеч.

У певних категорій пацієнтів, згідно з зазначеним нижче, спостерігається підвищений ризик розвитку кровотеч. З огляду на цей факт доцільність застосування лікарського засобу Ксарелто® у комбінації з двокомпонентною антиагрегантною терапією пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення кровотечі має бути ретельно виважена з урахуванням користі щодо попередження атеротромботичних явищ. Крім цього, такі пацієнти після початку лікування повинні перебувати під пильним наглядом для виявлення симптомів геморагічних ускладнень та анемії (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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

Ниркова недостатність

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація ривароксабану у плазмі крові може суттєво підвищуватися (в середньому в 1,6 раза), збільшуючи ризик кровотечі. Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Ксарелто® пацієнтам з кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв. Не рекомендується призначати препарат пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Лікарський засіб Ксарелто® необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв), які супутньо застосовують препарати, 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

Призначення лікарського засобу Ксарелто® пацієнтам, які отримують системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи (наприклад кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом і позаконазолом) або інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад ритонавіром), не рекомендується. Ці лікарські засоби є активними інгібіторами одночасно ізоферментів CYP 3A4 та P-gp. Як наслідок, ці лікарські засоби можуть підвищувати концентрацію ривароксабану в плазмі до клінічно значущого рівня (в середньому у 2,6 раза), що підвищує ризик кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно з обережністю призначати ривароксабан пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що впливають на гемостаз, наприклад НПЗП, АСК та інгібітори агрегації

тромбоцитів або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (ІЗЗСН). При призначенні пацієнтам із ризиком виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту слід розглянути питання про проведення відповідного профілактичного лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти, які отримували Ксарелто® та антитромбоцитарні лікарські засоби, повинні продовжувати попередньо розпочату супутню терапію НПЗП лише в тому разі, якщо користь від його застосування перевищує ризик кровотечі.

Інші фактори ризику розвитку кровотеч

Лікарський засіб Ксарелто®, як і інші антитромботичні препарати, не рекомендується застосовувати при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком 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 гастроезофагеальна рефлюксна хвороба);
- судинної ретинопатії;
- бронхоектазу або легеневої кровотечі в анамнезі.

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з ГКС та ІХС/ЗПА, які мають:

- вік ³ 75 років та одночасно отримують АСК або АСК із клопідогрелем чи тиклопідином. Необхідно регулярно проводити оцінку користі/ризику проведеного лікування у кожного окремого пацієнта;
- низьку масу тіла (< 60 кг) та одночасно отримують АСК або АСК із клопідогрелем чи тиклопідином;
- ІХС із тяжкою симптомною серцевою недостатністю. Дані дослідження свідчать про те, що такі пацієнти можуть отримати меншу користь від лікування ривароксабаном (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти з онкологічним захворюванням

Пацієнти зі злоякісними захворюваннями одночасно можуть мати підвищений ризик кровотечі та тромбозу. Індивідуальну користь антитромботичного лікування слід оцінити у порівнянні з ризиком кровотеч у пацієнтів з активним онкологічним захворюванням, залежно від локалізації пухлини, протипухлинної терапії та стадії захворювання. Пухлини, розташовані в шлунково-кишковому тракті або сечостатевому тракті, були пов’язані з підвищеним ризиком кровотечі під час лікування ривароксабаном.

Застосування ривароксабану протипоказане пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями з високим ризиком кровотеч (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти зі штучними клапанами серця

Ривароксабан не слід застосовувати для тромбопрофілактики пацієнтам, які нещодавно перенесли транскатетерну заміну аортального клапана (ТЗАК). Безпека та ефективність лікарського засобу Ксарелто® не вивчались у пацієнтів зі штучними серцевими клапанами, тому відсутні дані, які підтверджують, що препарат забезпечує достатню антикоагуляцію у цієї групи пацієнтів. Не рекомендується застосовувати Ксарелто® для лікування таких пацієнтів.

Пацієнти з антифосфоліпідним синдромом

Не рекомендується застосування прямих пероральних антикоагулянтів, включаючи ривароксабан, пацієнтам із тромбозом в анамнезі з діагностованим антифосфоліпідним синдромом. Зокрема, у пацієнтів, які мають підтверджені позитивні результати тесту для всіх трьох антифосфоліпідних антитіл (вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла, анти-бета-2-глікопротеїн-І-антитіла), терапія прямими пероральними антикоагулянтами може підвищити ризик повторних тромботичних явищ у порівнянні із такими при терапії антагоністами вітаміну К.

Пацієнти з інсультом та/або ТІА в анамнезі

Пацієнти з гострим коронарним синдромом

Лікарський засіб Ксарелто® 2,5 мг протипоказаний пацієнтам з ГКС та інсультом або ТІА в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Вивчали поодинокі випадки застосування препарату у пацієнтів з ГКС та інсультом або ТІА в анамнезі, але наявні обмежені дані щодо ефективності вказують на відсутність переваг такого лікування у вказаній підгрупі пацієнтів.

Пацієнти з ішемічною хворобою серця / захворюванням периферичних артерій

Пацієнти з ішемічною хворобою серця / захворюванням периферичних артерій із геморагічним або лакунарним інсультом в анамнезі або з ішемічним нелакунарним інсультом, перенесеним протягом останнього місяця, не досліджувалися (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки з приводу симптомного ЗПА з попереднім інсультом або ТІА не досліджувалися. Якщо пацієнт отримує подвійну антитромбоцитарну терапію, слід уникати застосування лікарського засобу Ксарелто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг.

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 призвести до тривалого чи необоротного паралічу у пацієнтів, які застосовують антитромботичні засоби для профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Ризик цих ускладнень підвищується при використанні постійних епідуральних катетерів або супутньому застосуванні лікарських засобів, що впливають на гемостаз. Травматична або повторна епідуральна чи спинномозкова пункція також може підвищувати ризик вказаних ускладнень. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням для виявлення симптомів неврологічних розладів (таких як оніміння або відчуття слабкості у ногах, дисфункція 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 лікарського засобу Ксарелто® 2,5 мг і антитромбоцитарних лікарських засобів у таких ситуаціях. Слід припинити застосування інгібітора агрегації тромбоцитів згідно з інструкцією для медичного застосування відповідного лікарського засобу.

Для зниження потенційного ризику кровотечі, асоційованої із одночасним застосуванням ривароксабану і 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 антикоагулянтний ефект ривароксабану (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Однак точний час досягнення достатнього зниження антикоагулянтного ефекту у окремого пацієнта не відомий.

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

У разі необхідності інвазивних процедур або хірургічних втручань прийом лікарського засобу Ксарелто® 2,5 мг слід припинити як мінімум за 12 годин до початку втручання, якщо це можливо та базується на клінічному рішенні лікаря. Якщо оперативне втручання можна відстрочити та антитромбоцитарний ефект не відповідає необхідному рівню, прийом інгібіторів агрегації тромбоцитів необхідно припинити відповідно до інструкції для медичного застосування препарату. Якщо процедуру не можна відкласти, слід оцінити підвищення ризику виникнення кровотечі залежно від терміновості втручання.

Застосування лікарського засобу Ксарелто® потрібно відновити якнайшвидше після інвазивної процедури або хірургічного втручання, 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 «Фармакологічні властивості»).

Дерматологічні реакції

Серйозні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса — Джонсона / токсичний епідермальний некроліз та DRESS-синдром (реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами), у зв’язку із застосуванням ривароксабану зареєстровано у післяреєстраційний період (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик цих реакцій у пацієнтів, ймовірно, є найвищим на початку терапії: поява реакцій у більшості випадків відбувалася протягом перших тижнів лікування. При перших проявах тяжких шкірних висипів (наприклад, генералізація, інтенсифікація та/або утворення пухирів) або будь-яких інших ознаках гіперчутливості у поєднанні з ураженням слизової оболонки слід припинити застосування ривароксабану.

Інформація про допоміжні речовини

Лікарський засіб Ксарелто® містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими захворюваннями, що супроводжуються непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози, не повинні застосовувати цей препарат.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, тобто практично не містить натрію.

Жінки репродуктивного віку / контрацепція

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати лікарський засіб КсарелтоÒ лише з ефективною контрацепцією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Ксарелто® вагітним жінкам не встановлені. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). З огляду на потенційну репродуктивну токсичність, ризик кровотеч та дані щодо проходження ривароксабану через плаценту застосування лікарського засобу Ксарелто® під час вагітності протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування ривароксабаном.

Годування груддю

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Ксарелто® жінкам, які годують груддю, не встановлені. У результаті досліджень на тваринах встановлено, що ривароксабан виділяється з грудним молоком. Відповідно лікарський засіб Ксарелто® протипоказаний до застосування у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно прийняти рішення стосовно припинення годування груддю або припинення/призупинення терапії.
Фертильність

Спеціальні дослідження впливу ривароксабану на фертильність у людини не проводили. При дослідженні фертильності у самців та самиць тварин не було відзначено жодних змін (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Жінки репродуктивного віку / контрацепція

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати лікарський засіб КсарелтоÒ лише з ефективною контрацепцією.

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

Лікарський засіб Ксарелто® проявляє незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Повідомлялося про такі побічні реакції, як синкопальний стан (нечасто) або запаморочення (часто) (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована доза 2,5 мг 2 рази на день.

· *Гострий коронарний синдром*

Пацієнти, які приймають лікарський засіб Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу, також повинні приймати АСК у добовій дозі 75–100 мг чи АСК у добовій дозі 75–100 мг разом із клопідогрелем у добовій дозі 75 мг або зі стандартною добовою дозою тиклопідину.

Необхідно регулярно проводити оцінку лікування у кожного окремого пацієнта, враховуючи співвідношення ризиків розвитку ішемічних порушень і кровотеч. Зважаючи на обмежений досвід застосування препарату протягом періоду до 24 місяців, рішення про тривалість лікування понад 12 місяців приймається в індивідуальному порядку (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Застосування лікарського засобу Ксарелто® слід розпочинати одразу після стабілізації стану, пов’язаного з ГКС (включаючи реваскуляризаційні процедури). Лікування препаратом Ксарелто® слід розпочинати не раніше ніж через 24 години після госпіталізації, тоді як терапію парентеральними антикоагулянтами зазвичай припиняють.

· *Ішемічна хвороба серця / захворювання периферичних артерій*

Пацієнти, які приймають лікарський засіб Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу, також повинні приймати АСК у добовій дозі 75–100 мг.

У пацієнтів після успішної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки (хірургічної або ендоваскулярної, включаючи гібридні процедури) з приводу симптомного ЗПА лікування не слід розпочинати до досягнення гемостазу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Тривалість лікування слід визначати для кожного окремого пацієнта на основі регулярної оцінки стану, беручи до уваги співвідношення ризиків розвитку ішемічних порушень і кровотеч.

· *ГКС, ІХС/ЗПА*

Одночасне застосування з антиагрегантною терапією

У пацієнтів із гострим тромботичним явищем або після судинної процедури при необхідності проведення подвійної антиагрегантної терапії продовження застосування лікарського засобу Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу слід оцінювати з урахуванням характеру явища чи процедури та режиму антиагрегантної терапії.

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з подвійною антиагрегантною терапією вивчалися у пацієнтів:

· з нещодавно перенесеним ГКС — у комбінації з АСК та клопідогрелем/тиклопідином (див. розділ «Показання»);

· після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки з приводу симптомного ЗПА — у комбінації з АСК та, якщо було доцільно, короткостроковим застосуванням клопідогрелю (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Пропуск прийому таблетки

У разі пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти наступну дозу лікарського засобу Ксарелто® відповідно до звичайного графіку прийому. Не слід приймати подвійну дозу з метою компенсації пропущеної дози.

Перехід з антагоністів вітаміну К (АВК) на Ксарелто®

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

Перехід з лікарського засобу Ксарелто® на антагоністи вітаміну К (АВК)

Існує ризик недостатнього рівня антикоагуляції при переході з лікарського засобу Ксарелто® на АВК. Як і під час будь-якого переходу на альтернативний антикоагулянт, у цьому випадку потрібно забезпечити безперервну адекватну антикоагуляцію. Слід враховувати, що на тлі застосування лікарського засобу Ксарелто® можливе підвищення значення МНВ.

У разі переходу із лікарського засобу Ксарелто® на антагоніст вітаміну К АВК слід приймати одночасно з препаратом Ксарелто®, поки показник МНВ не буде становити ≥ 2,0. Упродовж перших двох днів періоду переходу можна застосовувати стандартне дозування АВК. Далі дозування АВК коригується залежно від значення МНВ. Поки пацієнт одночасно застосовує Ксарелто® й АВК, МНВ слід визначати не раніше ніж через 24 години після прийому останньої дози лікарського засобу Ксарелто®, але перед прийомом наступної лікарського засобу Ксарелто®. Після припинення застосування лікарського засобу Ксарелто® МНВ можна достовірно визначати щонайменше через 24 години після прийому останньої дози лікарського засобу Ксарелто® (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на Ксарелто®

Пацієнти, які отримували парентеральні антикоагулянти, припиняють застосування антикоагулянту та починають прийом лікарського засобу Ксарелто® за 0–2 години до наступного планового введення парентерального препарату (наприклад низькомолекулярного гепарину) або одразу після припинення застосування препарату для тривалого парентерального введення (наприклад нефракціонованого гепарину для внутрішньовенного введення).

Перехід з лікарського засобу Ксарелто® на парентеральні антикоагулянти

Першу дозу парентерального антикоагулянту ввести тоді, коли потрібно було застосовувати наступну дозу лікарського засобу Ксарелто®.

Застосування особливим категоріям пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

Наявні обмежені клінічні дані стосовно пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня з кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв вказують на значне підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові цих пацієнтів. Зважаючи на це, при лікуванні таких пацієнтів Ксарелто® слід застосовувати з обережністю.

Застосування препарату не рекомендується пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

При призначенні хворим з нирковою недостатністю легкого (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) або середнього (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) ступеня тяжкості корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

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

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Ризик розвитку кровотеч збільшується з віком (див. розділ «Особливості застосування»).

Маса тіла

Корекція дози не потрібна (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Стать

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

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Лікарський засіб Ксарелто® можна приймати незалежно від вживання їжі (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Подрібнення таблетки

Для пацієнтів, яким складно ковтати цілі таблетки, таблетку лікарського засобу Ксарелто® можна подрібнити та змішати з водою або яблучним пюре безпосередньо перед пероральним застосуванням.

Подрібнені таблетки можна вводити через шлунковий зонд (див. розділ «Фармакокінетика» та «Особливі заходи безпеки»).

Діти.

Ефективність та безпеку застосування лікарського засобу Ксарелто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг дітям не вивчали. Дані з цього приводу відсутні. Тому не рекомендується застосовувати Ксарелто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг дітям.

Передозування.

Зафіксовані поодинокі випадки передозування до 1960 мг. У разі передозування пацієнта слід ретельно оглянути щодо таких ускладнень, як кровотеча, або інших побічних реакцій (див. «Лікування кровотеч» нижче). Внаслідок 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.

Наявний специфічний нейтралізуючий засіб (андексанет альфа), який протидіє фармакологічним ефектам ривароксабану (див. коротку характеристику препарату андексанет альфа). При передозуванні для зменшення всмоктування ривароксабану можна застосовувати активоване вугілля.

Лікування кровотеч

При виникненні у пацієнта, який отримує ривароксабан, ускладнень у вигляді кровотечі слід відкласти прийом наступної дози ривароксабану або припинити лікування залежно від ситуації. Період напіввиведення ривароксабану становить приблизно 5–13 годин (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікування слід призначати індивідуально, залежно від інтенсивності та локалізації кровотечі. У разі потреби можна провести належне симптоматичне лікування, наприклад механічну компресію при інтенсивній кровотечі з носа, хірургічний гемостаз з процедурами контролю кровотечі, відновлення водно-електролітного балансу й гемодинамічну підтримку, переливання препаратів крові (еритроцитарної маси чи свіжозамороженої плазми залежно від асоційованої анемії або коагулопатії) чи тромбоцитів.

Якщо після застосування зазначених вище заходів кровотеча не припинилась, слід розглянути можливість застосування специфічного нейтралізуючого засобу (андексанету альфа), інгібітора фактора Ха, який протидіє фармакологічним ефектам ривароксабану, або спеціальних прокоагулянтних препаратів, таких як концентрат протромбінового комплексу (PCC), концентрат активованого протромбінового комплексу (APCC) або рекомбінантний фактор VIIa (rf VIIa).

Проте клінічний досвід застосування цих лікарських засобів при передозуванні ривароксабану обмежений. Рекомендації також базуються на обмежених доклінічних даних. Рішення про корекцію дози рекомбінантного фактора VIIa та титрування приймають з огляду на ступінь контролю над кровотечею. У разі 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. Наявний обмежений досвід застосування транексамової кислоти та відсутній досвід застосування амінокапронової кислоти і апротиніну пацієнтам, 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 виводитиметься з організму шляхом діалізу.

Побічні реакції.

Узагальнений профіль безпеки

Безпеку ривароксабану вивчали в 13 ключових дослідженнях III фази (див. таблицю 7).

Загалом 69608 дорослих пацієнтів у дев’ятнадцяти дослідженнях фази III та 488 педіатричних пацієнтів у двох дослідженнях фази II і двох дослідженнях фази III зазнали впливу ривароксабану.

Таблиця 7. Кількість пацієнтів, загальна добова доза та максимальна тривалість лікування дорослих та педіатричних пацієнтів протягом досліджень III фази

Показання	Кількість пацієнтів*	Загальна добова доза	Максимальна тривалість лікування
Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів	6097	10 мг	39 днів
Профілактика ВТЕ у соматичних хворих	3997	10 мг	39 днів
Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактика рецидиву	6790	1–21 день: 30 мг 22 день і далі: 20 мг Після щонайменше 6 місяців: 10 мг або 20 мг	21 місяць
Лікування ВТЕ та профілактика рецидивів ВТЕ у новонароджених та дітей (віком до 18 років) після початку стандартної антикоагулянтної терапії	329	Доза, скоригована за вагою тіла, для досягнення такої ж експозиції, як і у дорослих, які отримували 20 мг ривароксабану один раз на день для лікування ТГВ	12 місяців
Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь	7750	20 мг	41 місяць
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів після перенесеного ГКС	10225	5 мг або 10 мг відповідно, одночасно з АСК або з АСК та клопідогрелем чи тиклопідином	31 місяць
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів з ІХС/ЗПА	18244	5 мг одночасно з АСК або 10 мг	47 місяців
	3256**	5 мг одночасно з АСК	42 місяці

*Пацієнти, які отримали принаймні одну дозу ривароксабану.

**3 дослідження VOYAGER PAD.

Найчастіше у пацієнтів, які отримували ривароксабан, відзначали такі побічні реакції, як кровотечі (див. розділ «Особливості застосування» та наведений нижче підрозділ «Опис окремих побічних реакцій») (див. таблицю 8). Найчастішими були повідомлення про носові кровотечі (4,5 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (3,8 %).

Таблиця 8. Частота розвитку кровотеч* та анемії у пацієнтів, які отримували ривароксабан протягом завершених досліджень III фази за участю дорослих та педіатричних пацієнтів

Показання	Будь-яка кровотеча	Анемія
Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів	6,8 % пацієнтів	5,9 % пацієнтів
Профілактика венозної тромбоемболії у соматичних пацієнтів	12,6 % пацієнтів	2,1 % пацієнтів
Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидиву	23 % пацієнтів	1,6 % пацієнтів
Лікування ВТЕ та профілактика рецидивів ВТЕ у новонароджених та дітей (віком до 18 років) після початку стандартної антикоагулянтної терапії	39,5 % пацієнтів	4,6 % пацієнтів
Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь	28 на 100 пацієнто-років	2,5 на 100 пацієнто-років
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів після перенесеного ГКС	22 на 100 пацієнто-років	1,4 на 100 пацієнто-років
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів з ІХС/ЗПА	6,7 на 100 пацієнто-років	0,15 на 100 пацієнто-років**
	8,38 на 100 пацієнто-років[#]	0,74 на 100 пацієнто-років***[#]

* Для всіх досліджень ривароксабану всі явища кровотеч зібрані, повідомлені та розглянуті.

** У дослідженні COMPASS частота анемії була низькою при використанні вибіркового підходу до збору інформації про побічні явища.

***Був застосований вибірковий підхід до збору небажаних явищ.

[#]З дослідження VOYAGER PAD.

Нижче у таблиці 9 наведено побічні реакції, що виникали при застосуванні лікарського засобу Ксарелто® у дорослих та педіатричних пацієнтів. Побічні реакції розподілені за класами систем органів (MedDRA) та частотою. Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часті (≥ 1/10); часті (≥ 1/100 — <1/10); нечасті (≥ 1/1000 — <1/100); поодинокі (≥ 1/10000 — < 1/1000); рідкісні (< 1/10000); частота невідома (не може бути встановлена, за наявними даними).

Таблиця 9. Усі побічні реакції, що відмічалися у дорослих пацієнтів, які брали участь у дослідженнях III фази, або у післяреєстраційний період* та у педіатричних пацієнтів у двох дослідженнях фази II та двох дослідженнях фази III

Часті	Нечасті	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем				
Анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри)	Тромбоцитоз (включаючи збільшення кількості тромбоцитів)[A], тромбоцитопенія			
Порушення з боку імунної системи				
	Алергічна реакція, алергічний дерматит, ангіоневротичний та алергічний набряк		Анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок	
Розлади з боку нервової системи				
Запаморочення, головний біль	Мозкові та внутрішньочерепні крововиливи, синкопальний стан			
Порушення з боку органів зору				
Очний крововилив (включаючи крововилив у кон’юнктиву)				
Серцеві порушення				
	Тахікардія			
Судинні порушення				
Артеріальна гіпотензія, гематома				
Респіраторні розлади, патологія органів середостіння та грудної клітки				
Носова кровотеча, кровохаркання			еозинофільна пневмонія	
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту				
Кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та в ділянці живота, диспепсія, нудота, запор[A], діарея, блювання[A]	Сухість у роті			
Гепатобіліарні порушення				
Підвищення рівня трансаміназ	Печінкова недостатність, підвищення рівня білірубіну, підвищення активності лужної фосфатази крові[A], підвищення активності гамма-глутамілтрансферази (ГГТ)[A]	Жовтяниця, підвищення рівня кон’юго-ваного білірубіну (з одночасним підвищенням активності АЛТ або без), холестаз, гепатит (включаючи гепато-целюлярне ураження)		
Розлади з боку шкіри і підшкірної тканини				

Свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербежу), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи	Кропив’янка		Синдром Стівенса —Джонсона / токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром	
Порушення з боку опорно-рухового апарату, сполучної і кісткової тканини				
Біль у кінцівках[A]	Гемартроз	Крововиливи у м’язи		Компартмент-синдром внаслідок кровотечі
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів				
Урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію[B]), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові)				Ниркова недостатність / гостра ниркова недостатність внаслідок кровотечі, що спричинила гіпоперфузію, пошкодження нирок, асоційоване із застосуванням антикоагулянта
Системні порушення				
Гарячка[A], периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію)	Погане самопочуття (включаючи нездужання)	Локалізований набряк[A]		
Результати аналізів				
-	Підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ)[A], підвищення рівня ліпази[A], підвищення рівня амілази[A]			
Травми, отруєння, процедурні ускладнення				
Постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани[A]	-	Судинна псевдо-аневризма[C]		

[A] Спостерігалися під час профілактики ВТЕ у дорослих пацієнтів, яким проводилося планове оперативне втручання з ендопротезування кульшового або колінного суглобів.

[B] Спостерігалися під час лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактики рецидивів дуже часто у жінок віком < 55 років.

[C] Визначалися як нечасті при проведенні профілактики атеротромботичних явищ у пацієнтів, які перенесли ГКС (після ЧКВ).

* Було застосовано заздалегідь визначений вибірковий підхід до збору інформації про побічні реакції в окремих дослідженнях фази III. Частота побічних реакцій не збільшилась і не було

ідентифіковано нових побічних реакцій після аналізу цих досліджень.

Опис окремих побічних реакцій

З огляду на фармакологічний механізм дії ривароксабану, застосування лікарського засобу Ксарелто® може асоціюватися з підвищеним ризиком виникнення внутрішньої або відкритої кровотечі в будь-яких тканинах та органах, що може призводити до постгеморагічної анемії. Симптоми та ступінь тяжкості (включаючи летальні наслідки) залежать 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, включаючи аномальну вагінальну кровотечу або посилення менструальної кровотечі) та анемія зустрічалися частіше при довготривалому лікуванні ривароксабаном, ніж при лікуванні антагоністами вітаміну К. Зважаючи на це, окрім належного клінічного нагляду, у відповідних випадках доцільно проводити лабораторний контроль показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення прихованих кровотеч і визначення клінічної значущості явних 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»). Можливе збільшення інтенсивності та/або тривалості менструальних кровотеч. Проявами геморагічних ускладнень можуть бути слабкість, 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.

При застосуванні лікарського засобу Ксарелто® повідомлялося про вторинні ускладнення, відомі як наслідок тяжкої кровотечі, такі як компартмент-синдром і ниркова недостатність внаслідок гіпоперфузії, або пошкодження нирок, асоційоване із застосуванням антикоагулянта. Тому під час оцінки стану пацієнта, якому призначають антикоагулянти, слід зважувати ризик виникнення кровотечі.

Повідомлення про небажані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Подрібнені таблетки. Подрібнені таблетки ривароксабану стабільні у воді та яблучному пюре до 4 годин.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 ºС в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері. По 1 або 4 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байєр АГ.

Байєр Хелскер Мануфактурінг С.Р.Л.

Байєр Біттерфельд ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Кайзер-Вільгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Німеччина.

Віа Делле Гроане, 126-20024, Гарбаньяте-Міланезе, Італія.

Ортштайль Греппін, Сейлгастер Шоссе 1, 06803 Біттерфельд-Вольфен, Німеччина.