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 тромбу. 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 (тромбозу глибоких вен), ТЕЛА (тромбоемболії легеневої артерії) і профілактики рецидивів ТГВ і ТЕЛА, 5/95-процентилів для протромбіну (Neoplastin) через 2–4 години після прийому таблетки (тобто під час досягнення максимального ефекту) коливаються від 17 до 32 с для таблеток по 15 мг 2 рази на добу або від 15 до 30 с – для таблеток по 20 мг 1 раз на добу відповідно. При мінімальній концентрації ривароксабану (через 8–16 годин після прийому таблетки) 5/95 процентилів 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 с.

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

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 (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 (протромбінового часу) (Neoplastin) приблизно на 1,0 с за 30 хвилин, а на тлі PCC із 4 факторів такі значення знизились на близько 3,5 с. 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 підвищує активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і результат HepTest; 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 тестів на антифактор Ха (див. розділ «Фармакокінетика»).

Педіатричні пацієнти

ПЧ (при використанні тесту Neoplastin), PCC та анти-фактор Ха тест (калібрований кількісний) показують тісну кореляцію з концентраціями ривароксабану в плазмі у дітей. Кореляція між анти-Ха і концентраціями в плазмі є лінійною з нахилом, близьким до 1. Можуть виникати окремі розбіжності з вищими або нижчими значеннями анти-Ха порівняно з відповідними концентраціями в плазмі. Немає необхідності в рутинному моніторингу параметрів згортання

крові під час клінічного лікування ривароксабаном. Однак, якщо є клінічні показання, концентрації ривароксабану можна виміряти за допомогою каліброваних кількісних анти-фактор Ха тестів в мкг/л (див. таблицю 10 у розділі «Фармакокінетика» для діапазонів спостережуваних концентрацій ривароксабану в плазмі у дітей). Нижню межу кількісного визначення необхідно враховувати, коли анти-Ха тест використовується для кількісної оцінки концентрації ривароксабану в плазмі крові у дітей. Порогових показників ефективності чи безпеки не встановлено.

Клінічна ефективність і безпека

Профілактика інсульту та системної емболії при неклапанній фібриляції передсердь

Клінічна програма досліджень ривароксабану була розроблена з метою демонстрації ефективності застосування ривароксабану 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 ривароксабан 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.

Ривароксабан не поступається варфарину за ефективністю у первинній сукупній кінцевій точці (інсульт і системна емболія за межами центральної нервової системи). 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 (відношення ризиків (ВР) 0,79; 95% довірчий інтервал (ДІ), 0,66–0,96; P<0,001 за показником «не поступається»). Серед усіх пацієнтів первинні явища визначалися у 269 пацієнтів, які приймали ривароксабан (2,12 % на рік), та 306 пацієнтів, які приймали варфарин (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»). Результати за вторинними кінцевими точками, що досліджувались в ієрархічному порядку під час ITT аналізу, наведено в таблиці 1.

Серед пацієнтів з групи, яка лікувалась варфарином, показник МНВ знаходився в межах терапевтичного діапазону (2,0 – 3,0) в середньому 55 % часу (медіана 58 %; інтерквартильний діапазон: від 43 до 71). Ефективність ривароксабану не відрізнялась в залежності від показника періоду у терапевтичному діапазоні в центрі (час підтримання цільового діапазону значень МНВ 2,0–3,0) в квартилях однакового розміру (P = 0,74 для взаємодії). В межах найвищого квартилю відповідно до значень в центрі, відношення ризиків для ривароксабану в порівнянні з варфарином становило 0,74 (95% ДІ; 0,49–1,12).

Частота подій основного показника безпеки (масивні та немасивні клінічно значущі кровотечі) була подібною в обох групах лікування (див. таблицю 2).

Таблиця 1. Показники ефективності за результатами дослідження фази III ROCKET AF

Популяція дослідження	Аналіз ефективності у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, залежно від призначеного лікування

Терапевтична доза	Ривароксабан 20 мг 1 раз на добу (для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю – 15 мг 1 раз на добу) Частота подій (на 100 пацієнто-років)	Варфарин, титрований до цільового значення МНВ 2,5 (терапевтичний діапазон 2,0–3,0) Частота подій (на 100 пацієнто-років)	Відношення ризиків (95% ДІ) р-значення, аналіз за показником «перевершує»
Інсульт та системна емболія за межами ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117
Інсульт, системна емболія за межами ЦНС та смерть від судинних захворювань	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Інсульт, системна емболія за межами ЦНС, смерть від судинних захворювань та інфаркт міокарда	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0,158
Інсульт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0,221
Системна емболія за межами ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42–1,32) 0,308
Інфаркт міокарда	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72–1,16) 0,464

Таблиця 2. Показники безпеки за результатами дослідження фази III ROCKET AF

Популяція дослідження	Пацієнти з неклапанною фібриляцією передсердь[a)]		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 мг 1 раз на добу (для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю – 15 мг 1 раз на добу) Частота подій (на 100 пацієнто-років)	Варфарин, титрований до цільового значення МНВ 2,5 (терапевтичний діапазон 2,0–3,0) Частота подій (на 100 пацієнто-років)	Відношення ризиків (95% ДІ) р-значення
Масивні і немасивні клінічно значущі кровотечі	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Масивні кровотечі	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Летальні випадки внаслідок кровотечі*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Крововилив у критичний орган*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Внутрішньочерепний крововилив*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019

Зниження рівня гемоглобіну*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Гемотрансфузія 2 або більше одиниць еритроцитарної маси чи цільної крові*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Немасивна клінічно значуща кровотеча	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Летальні випадки з будь-яких причин	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

[a)] Популяція з вивчення безпеки (під час лікування).

* Умовно значуще явище.

Додатково до дослідження III фази ROCKET AF було проведено проспективне неконтрольоване післяреєстраційне неінтервенційне відкрите когортне дослідження (XANTUS) із централізованою оцінкою кінцевих точок, включаючи тромбоемболічні явища та серйозні кровотечі. Для вивчення клінічної практики попередження інсульту та системної емболії поза межами центральної нервової системи (ЦНС) у дослідження було включено 6704 пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь. У дослідженні XANTUS середній бал за шкалою оцінки ризику інсульту ($CHADS_2$) становив 1,9, середній бал за шкалою оцінки ризику кровотеч (HAS-BLED) становив 2,0, тоді як у дослідженні ROCKET AF середні бали за $CHADS_2$ та HAS-BLED становили відповідно 3,5 та 2,8. Серйозні кровотечі у дослідженні XANTUS спостерігалися у 2,1 випадку на 100 пацієнто-років. Летальні кровотечі спостерігалися у 0,2 випадку на 100 пацієнто-років та внутрішньочерепні кровотечі – у 0,4 випадку на 100 пацієнто-років. Інсульт або системна емболія (ЦНС) була зафіксована у 0,8 випадку на 100 пацієнто-років. Такі спостереження у клінічній практиці відповідають встановленому профілю безпеки для даного показання.

У післяреєстраційному неінтервенційному дослідженні за участі понад 162000 пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь із чотирьох країн ривароксабан призначали для профілактики інсульту та системної емболії. Частота випадків ішемічного інсульту становила 0,70 (95% ДІ 0,44–1,13) на 100 пацієнто-років. Кровотечі, що призвели до госпіталізації, виникали з частотою 0,43 (95% ДІ 0,31–0,59) подій на 100 пацієнто-років для внутрішньочерепної кровотечі, 1,04 (95% ДІ 0,65–1,66) для шлунково-кишкової кровотечі, 0,41 (95% ДІ 0,31–0,53) для урогенітальної кровотечі та 0,40 (95% ДІ 0,25–0,65) для інших кровотеч.

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 під контролем 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). Явища 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.

Пацієнти з неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли перкутанне коронарне втручання (ПКВ) із встановленням стента

Було проведено рандомізоване відкрите мультицентрове дослідження (PIONEER AF-PCI) за участю 2124 пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли ПКВ із встановленням стента при первинному атеросклеротичному захворюванні, з метою порівняння безпеки застосування двох режимів ривароксабану та одного режиму АВК. Пацієнти були рандомізовано розподілені на групи за режимами терапії у співвідношенні 1:1:1 із загальною тривалістю терапії 12 місяців. Пацієнти з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі виключалися із дослідження.

Група 1 застосовувала ривароксабан у дозі 15 мг 1 раз на добу (10 мг 1 раз на добу для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30–49 мл/хв) в комбінації з інгібітором рецепторів P2Y12. Група 2 застосовувала ривароксабан у дозі 2,5 мг 2 раз на добу у комбінації з ПАТТ [подвійна антитромбоцитарна терапія, наприклад клопідогрель у дозі 75 мг (або альтернативний інгібітор рецепторів P2Y12) з низькою дозою ацетилсаліцилової кислоти (АСК)] протягом 1 або 6, або 12 місяців із наступним застосуванням ривароксабану 15 мг (або 10 мг для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30–49 мл/хв) 1 раз на добу у комбінації з низькою дозою АСК. Група 3 застосовувала індивідуально підібрану дозу АВК у комбінації з ПАТТ протягом 1 або 6, або 12 місяців із наступним застосуванням індивідуально підібраної дози АВК у комбінації з низькою дозою АСК.

Первинна кінцева точка безпеки – клінічно значуща кровотеча спостерігалася у 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) та 167 (24,0 %) пацієнтів відповідно у групі 1, групі 2 та групі 3 (ВР 0,59; 95 % ДІ 0,47-0,76; p<0,001 та ВР 0,63; 95 % ДІ 0,50-0,80; p<0,001 відповідно). Вторинна кінцева точка (комбінація серцево-судинних подій, серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда або інсульту) спостерігалася у 41 пацієнта (5,9 %), 36 (5,1 %) та 36 (5,2 %) у групі 1, групі 2 та групі 3 відповідно. Кожен з режимів застосування ривароксабану асоціювався зі значним зниженням ризику клінічно значущих кровотеч порівняно з режимом АВК у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли ПКВ із встановленням стента.

Основною метою дослідження PIONEER AF-PCI була оцінка безпеки. Дані щодо ефективності (включаючи тромбоемболічні явища) для цієї популяції обмежені.

Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА

Програма клінічних досліджень ривароксабану була розроблена з метою демонстрації ефективності ривароксабану як лікарського засобу для первинної і тривалої терапії гострого ТГВ і ТЕЛА та попередження їх рецидивів.

У ході чотирьох рандомізованих контрольованих клінічних досліджень фази III було вивчено понад 12800 пацієнтів (дослідження EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension та

EINSTEIN CHOICE) 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.

В якості первинної терапії 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 добу.

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

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. Ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу порівнювався з плацебо.

У дослідженнях EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE та EINSTEIN Extension застосовували однакові попередньо визначені первинні та вторинні показники ефективності. Первинним показником ефективності були рецидиви ВТЕ (венозної тромбоемболії), з клінічними проявами визначені як сукупність повторного ТГВ або летальної чи нелетальної ТЕЛА.

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

У дослідженні EINSTEIN CHOICE вивчалися 3396 пацієнтів із підтвердженим симптомним ТГВ та/або ТЕЛА з метою профілактики летальної ТЕЛА або нелетального симптомного повторного виникнення ТГВ або ТЕЛА, які завершили курс антикоагулянтної терапії тривалістю 6–12 місяців. Пацієнти з показанням для тривалої антикоагулянтної терапії у терапевтичних дозах були виключені із дослідження. Тривалість лікування становила до 12 місяців залежно від індивідуальної дати рандомізації (медіана: 351 день). Ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу та у дозі 10 мг 1 раз на добу порівнювали із 100 мг ацетилсаліцилової кислоти 1 раз на добу.

Первинним показником ефективності був симптомний рецидив ВТЕ, визначений як сукупність повторного ТГВ або летальної чи нелетальної ТЕЛА.

У дослідженні EINSTEIN DVT (див. таблицю 3) 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»). Співвідношення ризиків за попередньо заданою чистою клінічною користю (первинний показник ефективності плюс масивні кровотечі) становило 0,67 [(95% ДІ: 0,47–0,95), номінальне значення p=0,024] на користь ривароксабану. Значення МНВ знаходились в межах терапевтичного діапазону в середньому 60,3% часу при середній тривалості лікування 189 днів та 55,4%, 60,1% і 62,8% часу в групах із запланованою тривалістю лікування 3, 6 і 12 місяців відповідно. В групі, що лікувалась еноксапарином/антагоністом вітаміну К, не відмічено чіткої залежності між рівнем середнього періоду у терапевтичному діапазоні (ПТД) в центрі (час підтримання цільового діапазону значень МНВ 2,0–3,0) в терцилях однакового розміру і частотою рецидивів ВТЕ (p =0,932 для взаємодії). В межах найвищого терциля відповідно до центру співвідношення ризиків у разі прийому ривароксабану в порівнянні з варфарином становило 0,69 (95% ДІ: 0,35–1,35).

Частота виникнення явищ основного показника безпеки (масивні або клінічно значущі немасивні кровотечі) та вторинного показника безпеки (масивні кровотечі) була однаковою в обох терапевтичних групах.

Таблиця 3. Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN DVT

Популяція дослідження	3449 пацієнтів з симптомним гострим тромбозом глибоких вен	
Терапевтичні дози та тривалість	Ривароксабан[a] 3, 6 або 12 місяців N=1 731	Еноксапарин/антагоніст вітаміну К[b] 3, 6 або 12 місяців N=1 718
Симптомна рецидивуюча ВТЕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Симптомна рецидивуюча ТЕЛА	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Симптомний рецидивуючий ТГВ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Симптомні ТЕЛА і ТГВ	1 (0,1%)	0
Летальна ТЕЛА/смертельні випадки, коли наявність ТЕЛА не можна виключити	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Масивна або клінічно значуща немасивна кровотеча	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Масивні кровотечі	14 (0,8%)	20 (1,2%)

[a] Ривароксабан 15 мг двічі на добу протягом 3 тижнів з наступним застосуванням дози 20 мг один раз на добу.

[b] Еноксапарин щонайменше протягом 5 днів, після цього – антагоніст вітаміну К, застосування якого починається в період прийому еноксапарину.

* p < 0,0001 (не менша ефективність за попередньо визначеним співвідношенням ризиків 2,0); співвідношення ризиків: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 («перевершує»).

У дослідженні EINSTEIN PE (див. таблицю 4) ривароксабан продемонстрував не меншу ефективність, ніж еноксапарин/антагоніст вітаміну К за первинним показником ефективності (p = 0,0026 (показник «не поступається»); співвідношення ризиків: 1,123 (0,749–1,684)). Співвідношення ризиків за попередньо заданою чистою клінічною користю (первинний показник ефективності плюс масивні кровотечі) становило 0,849 [(95 % ДІ: 0,633–1,139), номінальне значення p = 0,0275]. Значення МНВ знаходились в межах терапевтичного діапазону в середньому 63 % часу при середній тривалості лікування 215 днів та 57 %, 62 % і 65 % часу в групах із запланованою тривалістю лікування 3, 6 і 12 місяців відповідно. В групі, що лікувалась еноксапарином/ антагоністом вітаміну К, не відмічено чіткої залежності між рівнем середнього ПТД у центрі (час підтримання цільового діапазону значень МНВ 2,0–3,0) в терцилях однакового розміру і частотою рецидивів ВТЕ (p = 0,082 для взаємодії). В межах найвищого терциля відповідно до центру, співвідношення ризиків у разі прийому ривароксабану в порівнянні з варфарином становило 0,642 (95 % ДІ: 0,277–1,484).

Частота виникнення явищ основного показника безпеки (масивні або клінічно значущі немасивні кровотечі) була дещо нижчою в групі, що лікувалась ривароксабаном (10,3 % (249/2412)), ніж в групі, що отримувала еноксапарин/ антагоніст вітаміну К [11,4 % (274/2405)]. Частота явищ вторинного показника безпеки (масивні кровотечі) була нижчою в групі, що лікувалась ривароксабаном [1,1 % (26/2412)], ніж в групі еноксапарину/ антагоніста вітаміну К [2,2 % (52/2405)] зі співвідношенням ризиків 0,493 (95 % ДІ: 0,308–0,789).

Таблиця 4. Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN PE

Популяція дослідження	4 832 пацієнти з гострою симптомною ТЕЛА	
Терапевтичні дози та тривалість	Ривароксабан[a] 3, 6 або 12 місяців N = 2419	Еноксапарин/ антагоніст вітаміну К[b] 3, 6 або 12 місяців N = 2413
Симптомна рецидивуюча ВТЕ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Симптомна рецидивуюча ТЕЛА	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Симптомний рецидивуючий ТГВ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Симптомні ТЕЛА і ТГВ	0	2 (<0,1 %)
Летальна ТЕЛА/смертельні випадки, коли наявність ТЕЛА не можна виключити	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Масивна або клінічно значуща немасивна кровотеча	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Масивні кровотечі	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

[a] Ривароксабан 15 мг двічі на добу протягом 3 тижнів з наступним застосуванням дози 20 мг один раз на добу.

[b] Еноксапарин щонайменше протягом 5 днів, після цього – антагоніст вітаміну К, застосування якого починається в період прийому еноксапарину.

* p < 0,0026 (не менша ефективність за попередньо визначеним співвідношенням ризиків 2,0); співвідношення ризиків: 1,123 (0,749–1,684).

Було проведено зведений аналіз результатів досліджень EINSTEIN DVT і PE за попередньо визначеними параметрами (див. таблицю 5).

Таблиця 5. Показники ефективності та безпеки за даними зведеного аналізу результатів досліджень фази III EINSTEIN DVT та EINSTEIN PE

Популяція дослідження	8 281 пацієнт з гострим симптомним ТГВ або ТЕЛА	
Терапевтичні дози та тривалість	Ривароксабан[a] 3, 6 або 12 місяців N = 4150	Еноксапарин/ антагоніст вітаміну К[b] 3, 6 або 12 місяців N = 4131
Симптомна рецидивуюча ВТЕ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Симптомна рецидивуюча ТЕЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Симптомний рецидивуючий ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Симптомні ТЕЛА і ТГВ	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Летальна ТЕЛА/смертельні випадки, коли наявність ТЕЛА не можна виключити	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Масивна або клінічно значуща немасивна кровотеча	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Масивні кровотечі	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

[a] Ривароксабан 15 мг двічі на добу протягом 3 тижнів з наступним застосуванням дози 20 мг один раз на добу.

[b] Еноксапарин щонайменше протягом 5 днів, після цього – антагоніст вітаміну К, застосування якого починається в період прийому еноксапарину.

* p < 0,0001 (не менша ефективність за попередньо визначеним співвідношенням ризиків 1,75); співвідношення ризиків: 0,886 (0,661–1,186).

Співвідношення ризиків за попередньо заданою чистою клінічною користю (первинний показник ефективності плюс масивні кровотечі) за даними зведеного аналізу становило 0,771 [(95% ДІ: 0,614–0,967), номінальне значення p = 0,0244].

У дослідженні EINSTEIN Extension (див. таблицю 6) ривароксабан продемонстрував перевагу над плацебо стосовно первинних та вторинних показників ефективності. Частота явищ

головного показника безпеки (масивні кровотечі) у пацієнтів, які отримували ривароксабан по 20 мг 1 раз на добу, була кількісно незначно вищою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Частота виникнення явищ вторинного показника безпеки (масивні або клінічно значущі немасивні кровотечі) була вищою у пацієнтів, які отримували ривароксабан по 20 мг на добу, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.

Таблиця 6. Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN Extension

Популяція дослідження	1197 пацієнтів, у яких продовжувалось лікування або профілактика рецидивів венозної тромбоемболії	
Терапевтичні дози та тривалість	Ривароксабан[a] 6 або 12 місяців N = 602	Плацебо 6 або 12 місяців N = 594
Симптомна рецидивуюча ВТЕ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Симптомна рецидивуюча ТЕЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Симптомний рецидивуючий ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Летальна ТЕЛА/Смертельні випадки, коли наявність ТЕЛА не можна виключити	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Масивні кровотечі	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Клінічно значущі немасивні кровотечі	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

[a] Ривароксабан 20 мг один раз на добу.

* $p < 0,0001$ («перевершує»); співвідношення ризиків: 0,185 (0,087–0,393).

У дослідженні EINSTEN CHOICE (див. таблицю 7) ривароксабан у дозах 20 мг та 10 мг продемонстрував перевагу над ацетилсаліциловою кислотою у дозі 100 мг стосовно первинних і вторинних показників ефективності. Основний показник безпеки (масивні кровотечі) був подібний у пацієнтів, які отримували ривароксабан у дозі 20 мг або 10 мг, порівняно з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 100 мг.

Таблиця 7. Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN CHOICE

Популяція дослідження	3396 пацієнтів з тривалою профілактикою повторного виникнення ТГВ		
Терапевтичні дози	Ривароксабан 20 мг 1 раз на добу N = 1107	Ривароксабан 10 мг 1 раз на добу N = 1127	АСК 100 мг 1 раз на добу N = 1131

Популяція дослідження	3396 пацієнтів з тривалою профілактикою повторного виникнення ТГВ		
Терапевтичні дози	Ривароксабан 20 мг 1 раз на добу N = 1107	Ривароксабан 10 мг 1 раз на добу N = 1127	АСК 100 мг 1 раз на добу N = 1131
Медіана тривалості терапії [інтерквартильний діапазон]	349 [189–362] днів	353 [190–362] дні	350 [186–362] днів
Симптомна рецидивуюча ВТЕ*	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Симптомна рецидивуюча ТЕЛА	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Симптомний рецидивуючий ТГВ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Летальна ТЕЛА/смертельні випадки, коли наявність ТЕЛА не можна виключити	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптомна рецидивуюча ВТЕ, інфаркт міокарду, інсульт або системна емболія поза межами ЦНС	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Масивні кровотечі	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Клінічно значущі немасивні кровотечі	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Симптомна рецидивуюча ВТЕ або масивна кровотеча (чиста клінічна користь)	23 (2,1 %)	17 (1,5 %)	53 (4,7 %)

*p < 0,0001 («перевершує») ривароксабан 20 мг 1 раз на добу порівняно з АСК 100 мг 1 раз на добу; співвідношення ризиків = 0,34 (0,20–0,59).

**p < 0,0001 («перевершує») ривароксабан 10 мг 1 раз на добу порівняно з АСК 100 мг 1 раз на добу; співвідношення ризиків = 0,26 (0,14–0,47).

Ривароксабан 20 мг 1 раз на добу порівняно з АСК 100 мг 1 раз на добу; співвідношення ризиків = 0,44 (0,27–0,71), p 0,0009 (номінальне).

Ривароксабан 10 мг 1 раз на добу порівняно з АСК 100 мг 1 раз на добу; співвідношення ризиків = 0,32 (0,18–0,55), p < 0,0001 (номінальне).

Додатково до досліджень III фази програми EINSTEIN було проведено проспективне неінтервенційне відкрите когортне дослідження (XALIA) із централізованою оцінкою кінцевих точок, включаючи рецидиви ВТЕ, серйозні кровотечі та летальні випадки. Для вивчення безпеки довготривалого застосування ривароксабану у клінічній практиці у порівнянні з традиційною антикоагулянтною терапією в дослідження було включено 5142 пацієнти з гострим ТГВ. У групі ривароксабану частота серйозних кровотеч становила 0,7 %, рецидивуючого ВТЕ – 1,4 %, летальних випадків з усіх причин – 0,5 %. У вихідних характеристиках пацієнтів були відмінності, включаючи вік, онкологічні захворювання та ниркову недостатність. Для коригування відмінностей у вихідних характеристиках було застосовано попередньо запланований стратифікований аналіз за коефіцієнтом схильності, але,

незважаючи на це, залишкове відхилення може впливати на результат. При застосуванні ривароксбану в порівнянні із традиційною терапією скориговані відношення ризиків серйозних кровотеч, рецидивуючої ВТЕ та летальних випадків з усіх причин становлять відповідно 0,77 (95 % ДІ 0,40-1,50), 0,91(95 % ДІ 0,54–1,54) та 0,51 (95 % ДІ 0,24–1,07). Ці результати у клінічній практиці відповідають встановленому профілю безпеки для даного показання.

У післяреєстраційному неінтервенційному дослідженні за участі понад 40000 пацієнтів без онкологічних захворювань в анамнезі з чотирьох країн ривароксабан призначали для лікування або профілактики ТГВ і ТЕЛА. Частота подій на 100 пацієнто-років для симптомних/клінічно виражених ВТЕ/тромбоемболічних подій, що призвели до госпіталізації, коливалася від 0,64 (95% ДІ 0,40–0,97) у Великобританії до 2,30 (95% ДІ 2,11–2,51) у Німеччині. Кровотечі, що призвели до госпіталізації, виникали з частотою подій 0,31 (95% ДІ 0,23–0,42) на 100 пацієнто-років для внутрішньочерепної кровотечі, 0,89 (95% ДІ 0,67–1,17) для шлунково-кишкової кровотечі, 0,44 (95% ДІ 0,26–0,74) для урогенітальної кровотечі та 0,41 (95% ДІ 0,31–0,54) для інших кровотеч.

Лікування ТГВ та профілактика рецидивів ТГВ у педіатричних пацієнтів

Загалом 727 дітей з підтвердженою гострою ВТЕ, з яких 528 отримували ривароксабан, були досліджені в 6 відкритих багатоцентрових педіатричних дослідженнях. Дозування з урахуванням маси тіла у пацієнтів від народження до 18 років призводило до експозиції ривароксабану, подібної до тієї, що спостерігалася у дорослих пацієнтів з ТГВ, які отримували ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу, як підтверджено в дослідженні III фази (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дослідження III фази EINSTEIN Junior – це рандомізоване, активно-контрольоване відкрите багатоцентрове клінічне дослідження за участю 500 пацієнтів педіатричної групи (віком від народження до < 18 років) з підтвердженою гострою ВТЕ. Було включено 276 дітей віком від 12 до < 18 років, 101 дитина віком від 6 до < 12 років, 69 дітей віком від 2 до < 6 років та 54 дитини віком < 2 років.

Подія ВТЕ класифікувалася як: ВТЕ, пов’язана із застосуванням центрального венозного катетера (ЦВК-ВТЕ; 90/335 пацієнтів у групі ривароксабану, 37/165 пацієнтів у групі порівняння); тромбоз церебральних вен та синусів (ТЦВС; 74/335 пацієнтів у групі ривароксабану, 43/165 пацієнтів у групі порівняння); та всі інші, включаючи ТГВ та ТЕЛА (не-ЦВК-ВТЕ; 171/335 пацієнтів у групі ривароксабану, 85/165 пацієнтів у групі порівняння). Найчастішим проявом тромбозу у дітей віком від 12 до < 18 років був не-ЦВК-ВТЕ у 211 (76,4%); у дітей віком від 6 до < 12 років та віком від 2 до < 6 років був ТЦВС: у 48 (47,5%) та 35 (50,7%) відповідно; а у дітей віком < 2 років був ЦВК-ВТЕ: у 37 (68,5%). У групі ривароксабану не було дітей віком до 6 місяців із ТЦВС. У 22 пацієнтів із ТЦВС була інфекція ЦНС (13 пацієнтів у групі ривароксабану та 9 пацієнтів у групі порівняння).

У 438 (87,6%) дітей ВТЕ спровокували стійкі, транзиторні або одночасно стійкі та транзиторні фактори ризику.

Пацієнти отримували початкове лікування терапевтичними дозами НФГ, НМГ або фондапаринуксу протягом щонайменше 5 днів і були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання або ривароксабану в дозуванні відповідному до маси тіла, або до групи порівняння

(отримували гепарини, АВК) протягом 3 місяців основного періоду лікування у дослідженні (протягом 1 місяця для дітей < 2 років з ЦВК-ВТЕ). Наприкінці основного періоду лікування у дослідженні діагностичне візуалізаційне обстеження, яке робили при включені пацієнта в дослідження, повторювали, якщо це було клінічно можливо. Досліджувану терапію можна було припинити на цьому етапі або на розсуд дослідника продовжити на термін до 12 місяців (для дітей < 2 років із ЦВК-ВТЕ – до 3 місяців).

Основним показником ефективності була подія симптомного рецидиву ВТЕ. Основним показником безпеки була сукупність подій великої кровотечі та клінічно значущої невеликої кровотечі (КЗНВК). Усі результати щодо ефективності та безпеки були централізовано оцінені незалежним комітетом, який не призначав лікування. Результати щодо ефективності та безпеки показані в таблицях 1 і 2 нижче.

Повторні ВТЕ виникли у групі ривароксабану у 4 із 335 пацієнтів та у групі порівняння у 5 із 165 пацієнтів. Сукупність подій великої кровотечі та КЗНВК була зареєстрована у 10 із 329 пацієнтів (3%), які отримували ривароксабан, та у 3 із 162 пацієнтів (1,9%), які отримували препарат порівняння. Події, що складають показник чистої клінічної користі (сукупність подій симптомного рецидиву ВТЕ та серйозної кровотечі), зареєстровано у групі ривароксабану у 4 із 335 пацієнтів та у 7 із 165 пацієнтів у групі порівняння. Ступінь реканалізації тромбу, що класифікований як «нормалізація» при повторній візуалізації спостерігався у 128 із 335 пацієнтів, які отримували лікування ривароксабаном, та у 43 із 165 пацієнтів – у групі порівняння. Ці результати були в цілому подібними серед вікових груп. У групі ривароксабану було 119 (36,2%) дітей з будь-якими кровотечами, що виникли під час лікування, і 45 (27,8%) дітей – у групі порівняння.

Таблиця 8. Результати ефективності в кінці основного періоду лікування

Явище	**Ривароксабан N=335***	**Препарат порівняння N=165***
Рецидив ВТЕ (основний показник ефективності)	4 (1,2%; 95% ДІ 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%; 95% ДІ 1,2% - 6,6%)
Сукупність подій симптомного рецидиву ВТЕ безсимптомного погіршення при повторному візуалізаційному обстеженні	5 (1,5%; 95% ДІ 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%; 95% ДІ 1,6% – 7,6%)
Сукупність подій симптомного рецидиву ВТЕ безсимптомного погіршення відсутність змін при повторному візуалізаційному обстеженні	21 (6,3%; 95% ДІ 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%; 95% ДІ 7,3% – 17,4%)
Нормалізація при повторному візуалізаційному обстеженні	128 (38,2%; 95% ДІ 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%; 95% ДІ 19,8% - 33,0%)
Сукупність подій симптомного рецидиву ВТЕ велика кровотеча (чиста клінічна користь)	4 (1,2%; 95% ДІ 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%; 95% ДІ 2,0% - 8,4%)
Летальна або нелетальна легенева емболія	1 (0,3%; 95% ДІ 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%; 95% ДІ 0,0% – 3,1%)

* Повна множина пацієнтів для аналізу, усі діти, які були рандомізовані.

Таблиця 9. Результати безпеки в кінці основного періоду лікування

	Ривароксабан N=329*	**Препарат порівняння N=162***
Сукупність подій великої кровотечі КЗНВК (основний показник безпеки)	10 (3,0%; 95% ДІ 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%; 95% ДІ 0.5% - 5.3%)
Велика кровотеча	0 (0,0%, 95% ДІ 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%; 95% ДІ 0,2% - 4,3%)
Будь-які кровотечі, викликані лікуванням	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* Популяція пацієнтів для аналізу безпеки, усі діти, які були рандомізовані та отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу.

Профіль ефективності та безпеки ривароксабану був значною мірою подібним між педіатричною популяцією з ВТЕ та дорослою популяцією з ТГВ/ТЕЛА, однак частка суб’єктів із будь-якою кровотечею була вищою у педіатричній популяції ВТЕ порівняно з дорослою популяцією ТГВ/ТЕ.

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 для всіх трьох антифосфоліпідних антитіл: вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла, анти-бета-2-глікопротеїн I антитіла) у рандомізованому відкритому мультицентровому спонсорованому дослідниками клінічному випробуванні із «засліпленою» 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 в 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 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 лікарського засобу дітям див. розділ «Діти».

Фармакокінетика.

Всмоктування

Наступна інформація основана на даних, отриманих у дорослих.

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 ривароксабану 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. Ривароксабан 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 ривароксабану 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 кишечнику 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}) у разі застосування ривароксабану 20 мг перорально у вигляді подрібненої таблетки, змішаної з яблучним пюре або водою, введеної через шлунковий зонд одразу після рідкої їжі, та у разі прийому цілої таблетки була порівняною. Враховуючи передбачуваний дозопропорційний фармакокінетичний профіль ривароксабану, результати даного дослідження з біодоступності, імовірно, можуть стосуватися і нижчих доз ривароксабану.

Педіатричні пацієнти

Діти отримували таблетку ривароксабану або суспензію для перорального застосування під час або безпосередньо після годування або прийому їжі та з типовою порцією рідини для забезпечення надійного дозування дітям. Як і у дорослих, ривароксабан легко всмоктується після перорального прийому у вигляді таблеток або гранул для приготування суспензії для перорального застосування у дітей. Різниці у швидкості всмоктування або в ступені всмоктування між таблеткою та гранулами для приготування суспензії для перорального застосування не спостерігалося. Немає даних про ФК після внутрішньовенного введення дітям, тому абсолютна біодоступність ривароксабану у дітей невідома. Було виявлено зниження

відносної біодоступності при збільшенні доз (у мг/кг маси тіла), що свідчить про обмеження всмоктування при вищих дозах, навіть при одночасному прийомі з їжею.

Ривароксабан таблетки по 15 та 20 мг слід приймати під час годування або під час прийому їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

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

Педіатричні пацієнти

Дані *in vitro* не вказують на суттєві відмінності у зв'язуванні ривароксабану з білками плазми крові у дітей різних вікових груп і порівняно з дорослими. Немає даних про ФК після внутрішньовенного введення ривароксабану дітям. Vss, оцінений за допомогою популяційного моделювання фармакокінетики у дітей (діапазон віку від 0 до < 18 років) після перорального застосування ривароксабану, залежить від маси тіла і може бути описано алометричною функцією, із середнім значенням 113 л для суб'єкта з масою тіла 82,8 кг.

Метаболізм і виведення з організму

У дорослих 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-gp (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 години. 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.

Педіатричні пацієнти

Дані щодо метаболізму, характерного для дітей, відсутні. Немає даних про фармакокінетику після внутрішньовенного введення ривароксабану дітям. Кліренс, оцінений за допомогою популяційного моделювання фармакокінетики у дітей (діапазон віку від 0 до < 18 років) після перорального застосування ривароксабану, залежить від маси тіла і може бути описано за допомогою алометричної функції, із середнім показником 8 л/год для суб'єкта з масою тіла 82,8 кг. Середні геометричні значення періодів напіввиведення ($t_{1/2}$), оцінені за допомогою популяційного моделювання фармакокінетики, зменшуються зі зменшенням віку і становлять

від 4,2 год у підлітків до приблизно 3 год у дітей віком від 2 до 12 років, до 1,9 та 1,6 год у дітей у віці 0,5-< 2 років і менше 0,5 року відповідно.

Особливі групи хворих

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

Пошуковий аналіз не виявив релевантних відмінностей у експозиції ривароксабану між дітьми чоловічої та жіночої статі.

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. У дорослих 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.

Дітям ривароксабан призначають залежно від маси тіла. Пошуковий аналіз у дітей не виявив релевантного впливу недостатньої ваги або ожиріння на експозицію ривароксабану.

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

Пошуковий аналіз не виявив релевантних міжетнічних відмінностей в експозиції ривароксабану серед дітей японської, китайської або азіатської етнічної приналежності за межами Японії та Китаю порівняно з відповідною загальною педіатричною популяцією.

Печінкова недостатність. У дорослих 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.

Ривароксабан протипоказаний пацієнтам з хворобами печінки, що супроводжуються коагулопатією з клінічно значущим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі хворим на цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлда – П'ю (див. розділ «Протипоказання»).

Відсутні клінічні дані щодо дітей із порушенням функції печінки.

Ниркова недостатність. У дорослих 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 спостерігалося 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 лікарський засіб пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв. Ривароксабан слід застосовувати з обережністю пацієнтам з кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв (див. розділ «Особливості застосування»).

Відсутні клінічні дані щодо застосування у дітей віком від 1 року з нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 50 мл/хв/1,73 м^2).

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.

У педіатричних пацієнтів з гострою ВТЕ, які отримують ривароксабан (у дозі, відкоригованій за масою тіла, що призводить до експозиції, подібної до експозиції у дорослих пацієнтів з ТГВ, які отримують дозу 20 мг один раз на добу), середні геометричні концентрації (90% інтервал) у час відбору зразків, який приблизно відображає досягнення максимальної та мінімальної концентрації у проміжках між прийомами доз, узагальнено в таблиці 3.

Таблиця 10. Підсумкова статистика (середнє геометричне (90% інтервал)) рівноважних концентрацій ривароксабану в плазмі (мкг/л) за режимом дозування та віком

Інтервали часу								
Один раз на добу	**N**	**12 - < 18років**	**N**	**6 - < 12 років**				
2,5-4 години після	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 години після	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
Двічі на добу	**N**	**6 -< 12 років**	**N**	**2 -< 6 років**	**N**	**0,5 - < 2 роки**		

2,5-4 години після	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	н.р.		
10-16 годин після	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (н.р.- н.р.)		
Тричі на добу	**N**	**2 -< 6 років**	**N**	**народження -< 2 роки**	**N**	**0,5 - < 2 роки**	**N**	**народження -< 0,5 року**
0,5-3 години після	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 годин після	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)
н.р. = не розраховано Значення нижче нижньої межі кількісного визначення (НМКВ) були замінені на ½ НМКВ для розрахунку статистики (НМКВ = 0,5 мкг/л).								

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки. Оцінка фармакокінетичного/ фармако-динамічного (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 с, а кутовий коефіцієнт – від 3 до 4 с/(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 лікарського засобу при показанні для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь у дітей 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).

Вивчення ривароксабану на молодих щурах за тривалості лікування протягом 3 місяців, починаючи з 4-го дня постнатального періоду, показало незалежне від дози збільшення частоти периінсулярних кровотеч. Не виявлено доказів токсичності для органів-мішеней.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

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).

Діти

Лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) і профілактика рецидиву ВТЕ у дітей віком до 18 років та масою тіла від 30 до 50 кг після принаймні 5 днів початкової парентеральної антикоагулянтної терапії.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу.

· 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, аневризма судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або внутрішньоцеребральні 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, дабігатран етексилат, апіксабан і т. п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або випадки, коли нефракціонований 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»).

· 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 з введенням 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 та, отже, до зменшення впливу активної речовини. Після введення подрібнених таблеток ривароксабану по 15 або 20 мг слід одразу вводити ентеральне харчування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ступінь взаємодії у педіатричної популяції невідома. Наведені нижче дані щодо взаємодії були отримані для дорослих, для педіатричної популяції слід брати до уваги застереження, наведені у розділі «Особливості застосування».

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 AUC ривароксабану та 1,7-кратного/1,6-кратного збільшення середньої C_{max} ривароксабану, яке супроводжувалося значним посиленням фармакодинамічних ефектів лікарського засобу, що підвищує ризик 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 CYP3A4 та одночасно P-gp (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Наприклад, кларитроміцин (500 мг двічі на добу), що значно інгібує активність ізоферменту CYP 3A4 і помірно - P–gp, 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 потенційно може бути значущою для пацієнтів високого ризику(щодо застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).

Еритроміцин (500 мг тричі на добу), що помірно інгібує активність ізоферменту

CYP 3A4 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 потенційно може бути значущою для пацієнтів високого ризику.

У пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості, на відміну від пацієнтів із нормальною функцією нирок, при застосуванні еритроміцину (500 мг 3 рази на добу) 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 еритроміцину спостерігали збільшення середнього значення AUC ривароксабану в 2 рази і підвищення C_{max} ривароксабану в 1,6 раза 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 CYP 3A4 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 потенційно може бути значущою для пацієнтів 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 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 релевантного подовження часу кровотечі не спостерігалося. Проте в окремих осіб можлива більш виражена фармакодинамічна відповідь.

Не спостерігалося 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 GPIIb/IIIa-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»).

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

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, підвищується ризик розвитку кровотеч у пацієнтів, які одночасно застосовують СІЗЗС або ІЗЗСН внаслідок впливу останніх на тромбоцити. При одночасному застосуванні з ривароксабаном у ході клінічних досліджень спостерігалася більша кількість клінічно значущих кровотеч в усіх групах терапії.

Варфарин

При переході пацієнтів з антагоністу вітаміну К варфарину (МНВ 2–3) на ривароксабан (20 мг) або з ривароксабану (20 мг) на варфарин (МНВ 2,0–3,0) 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 HepTest, 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, фенобарбіталом або засобами на основі звіробою) 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 лікарські засоби 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, HepTest) 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 лікарський засіб при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У випадку серйозної кровотечі застосування Ксарелто® слід припинити (див. розділ «Передозування»).

У клінічних дослідженнях 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 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 для визначення клінічної значущості явних кровотеч.

Певні категорії пацієнтів, як зазначено нижче, мають підвищений ризик розвитку кровотечі. Такі пацієнти після початку лікування повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення 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 тестів на антифактор Ха 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»).

Наявні обмежені дані щодо дітей із тромбозом церебральних вен і синусів, які мають інфекцію ЦНС (див. «Фармакодинаміка»). Ризик кровотечі слід ретельно оцінювати до та під час терапії

ривароксабаном.

Ниркова недостатність

У дорослих 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 лікарський засіб пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Слід з обережністю застосовувати Ксарелто® пацієнтам із нирковою недостатністю, 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»).

Не рекомендується застосування лікарського засобу Ксарелто® дітям з нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 50 мл/хв/1,73 $м^2$), оскільки клінічні дані відсутні.

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. Відсутні клінічні дані щодо дітей, які отримують супутнє системне лікування сильними інгібіторами CYP3A4 і P-gp (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, або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (ІЗЗСН). Якщо існує ризик 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 лікарські засоби 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 кишечнику, езофагіт, гастрит та гастроезофагеальна рефлюксна хвороба);

· судинної ретинопатії;

· бронхоектазу або легеневої кровотечі в анамнезі.

Пацієнти з онкологічним захворюванням

Пацієнти зі злоякісними захворюваннями одночасно можуть мати підвищений ризик кровотечі та тромбозу. Індивідуальну користь антитромботичного лікування слід порівняти 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 Ксарелто® не вивчались у пацієнтів зі штучними серцевими клапанами, тому відсутні дані, які підтверджують, що Ксарелто® 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 I антитіла), терапія прямими пероральними антикоагулянтами може бути пов'язана із підвищенням ризику повторних тромботичних явищ у порівнянні із такими при терапії антагоністами вітаміну К.

Пацієнти з неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли ПКВ із встановленням стента

Наявні клінічні дані інтервенційного дослідження з первинною метою оцінки безпеки застосування пацієнтам з неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли ПКВ із встановленням стента. Дані щодо ефективності для зазначеної популяції обмежені (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакодинаміка»). Відсутні дані щодо цієї категорії пацієнтів з інсультом/ТІА в анамнезі.

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

Не рекомендується застосовувати Ксарелто® як альтернативу нефракціонованому гепарину для пацієнтів з легеневою емболією, що мають нестабільні гемодинамічні параметри або можуть проходити процедуру тромболізису 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 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 при супутньому застосуванні лікарських препаратів, що впливають на гемостаз. Травматична або повторна епідуральна або спинномозкова пункції також підвищують ризик вказаних ускладнень. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням для виявлення симптомів неврологічних розладів (наприклад оніміння або відчуття слабкості у ногах, дисфункції кишечнику 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 антикоагулянтний ефект ривароксабану (див. розділ «Фармакокінетика»). Однак точний час досягнення достатнього зниження антикоагулянтного ефекту у кожного пацієнта не відомий і його слід зважити відносно терміновості діагностичної процедури.

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

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

Немає даних щодо термінів встановлення або видалення нейроаксіального катетера у дітей під час лікування лікарським засобом Ксарелто®. У таких випадках слід припинити прийом ривароксабану та розглянути можливість застосування парентерального антикоагулянта короткої дії.

Рекомендації щодо дозування лікарського засобу 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 лікарського засобу дозволяє клінічна ситуація в цілому, що встановлено лікарем (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

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

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 при появі будь-яких інших ознак гіперчутливості у поєднанні з ураженням слизової оболонки слід припинити застосування ривароксабану.

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 лікарський засіб.

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

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 у дорослих

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 у дорослих

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.

Короткострокову терапію (принаймні протягом 3 місяців) слід призначати пацієнтам з ТГВ чи ТЕЛА за наявності тимчасових факторів ризику (наприклад, нещодавно перенесена операція або травма). Довгострокову терапію слід призначати пацієнтам з ТГВ чи ТЕЛА, що не пов’язані з тимчасовими факторами ризику, ідіопатичним ТГВ чи ТЕЛА або наявністю рецидивів ТГВ чи ТЕЛА в анамнезі.

Коли показане подовження профілактики рецидивів ТГВ або ТЕЛА (після завершення терапії ТГВ і ТЕЛА тривалістю щонайменше 6 місяців), рекомендована доза становить 10 мг один раз на добу. Для пацієнтів з високим ризиком рецидиву ТГВ або ТЕЛА, з ускладненими супутніми захворюваннями, а також для пацієнтів, які перенесли рецидив ТГВ чи ТЕЛА на фоні застосування лікарського засобу Ксарелто® 10 мг один раз на добу, з метою профілактики може бути доцільним застосування лікарського засобу Ксарелто® 20 мг один раз на добу.

Тривалість лікування визначається індивідуально після ретельної оцінки користі від застосування та потенційного ризику розвитку кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

	Період	Режим дозування	Загальна добова доза

Лікування та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА	1–21 день	15 мг двічі на добу	30 мг
	22 день і далі	20 мг один раз на добу	20 мг
Профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА	Після завершення терапії ТГВ і ТЕЛА тривалістю щонайменше 6 місяців	10 мг один раз на добу або 20 мг один раз на добу	10 мг або 20 мг

У разі пропуску прийому таблетки Ксарелто® по 15 мг під час лікування по 15 мг лікарського засобу 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 пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно з рекомендованим дозуванням. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку.

Лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) і профілактика рецидиву ВТЕ у дітей

Застосування лікарського засобу Ксарелто® дітей слід розпочати після принаймні 5 днів початкової парентеральної антикоагулянтної терапії (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Дозу розраховують залежно від маси тіла.

Маса тіла від 30 до 50 кг: рекомендована доза 15 мг один раз на добу. Це максимальна добова доза.

Маса тіла від 50 кг або вище: рекомендована доза 20 мг один раз на добу. Це максимальна добова доза.

Для пацієнтів з масою тіла менше 30 кг див. інструкцію дял медичного застосування лікарського засобу Ксарелто®, гранули для приготування суспензії для перорального застосування.

Слід контролювати вагу дитини та регулярно коригувати дозу. Це необхідно для забезпечення підтримки терапевтичної дози. Коригування дози слід проводити лише на основі зміни маси тіла..

Терапію слід продовжувати не менше 3 місяців. За клінічної необхідності лікування можна продовжити до 12 місяців. Немає даних щодо зниження дози у дітей після 6 місяців лікування. Співвідношення користь/ризик продовження терапії через 3 місяці слід оцінювати на індивідуальній основі, беручи до уваги ризик повторного тромбозу порівняно з потенційним ризиком кровотечі.

Якщо дозу пропущену, то її слід прийняти якомога швидше після того, як це було помічено, але тільки в той же день. Якщо це неможливо, пацієнт повинен пропустити дозу і продовжити прийом наступної дози, як це було призначено. Пацієнт не повинен приймати дві дози, щоб компенсувати пропущену дозу.

Перехід з антагоністів вітаміну К на Ксарелто®

- Профілактика інсульту та системної емболії: необхідно припинити терапію антагоністами вітаміну К і починати застосування Ксарелто®, коли показник міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) становитиме ≤ 3.

- Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика їх повторного виникнення у дорослих та лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) і профілактика рецидиву ВТЕ у дітей: терапія антагоністами вітаміну К має бути припинена, а застосування Ксарелто® слід починати при досягненні показника МНВ ≤ 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, допоки 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»).

Діти

Дітям, які перейшли із застосування Ксарелто® на застосування антагоністу вітаміну К, необхідно продовжувати прийом Ксарелто® протягом 48 годин після першої дози антагоністу вітаміну К. Після двох днів одночасного застосування слід визначити значення МНВ до наступної запланованої дози Ксарелто®. До тих пір, поки МНВ не стане ≥ 2,0, рекомендується продовжувати одночасне застосування Ксарелто® та антагоністу вітаміну К. Після припинення застосування Ксарелто® МНВ можна достовірно визначати щонайменше через 24 години після прийому останньої дози Ксарелто® (див. вище та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на Ксарелто®

Дорослим та педіатричним пацієнтам, які отримують парентеральні антикоагулянти, застосування Ксарелто® слід розпочинати за 0–2 години до моменту наступного планового введення парентерального лікарського засобу (наприклад низькомолекулярного гепарину) або у момент припинення застосування лікарського засобу для постійного парентерального

введення (наприклад нефракціонованого гепарину для внутрішньовенного введення).

Перехід з Ксарелто® на парентеральні антикоагулянти

Припинити застосування Ксарелто® і ввести першу дозу парентерального антикоагулянту у той час, коли слід було б застосовувати наступну дозу Ксарелто®.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

Дорослі. 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 лікарський засіб Ксарелто® слід застосовувати з обережністю. Не рекомендується застосування лікарського засобу 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 ґрунтується на фармакокінетичному моделюванні і не досліджувалась у клінічних умовах (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Якщо рекомендована доза становить 10 мг один раз на добу, корекція дози не потрібна.

Хворим з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

- Діти з нирковою недостатністю помірного ступеня (швидкість клубочкової фільтрації 50–80 мл/хв/1,73 $м^2$): корекція дози не потрібна на основі даних у дорослих та обмежених даних у педіатричних пацієнтів (див. «Фармакокінетика»).

- Діти з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 50 мл/хв/1,73 $м^2$): застосування Ксарелто® не рекомендується через відсутність клінічних даних (див. розділ «Особливості застосування»).

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»).

Відсутні клінічні дані щодо дітей із порушенням функції печінки.

Пацієнти літнього віку

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

Маса тіла

Для дорослих корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Для дітей дозу визначають залежно від маси тіла

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 антикоагулянтної терапії у хворих, які проходять процедуру кардіоверсії.

Пацієнти з неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли ПКВ із встановленням стента

Наявний обмежений досвід застосування зниженої дози лікарського засобу КсарелтоÒ 15 мг 1 раз на добу [або лікарського засобу КсарелтоÒ 10 мг 1 раз на добу для пацієнтів з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв)] в комбінації з інгібітором рецепторів P2Y12 максимум до 12 місяців пацієнтам з неклапанною фібриляцією передсердь, які потребують застосування перорального антикоагулянту та перенесли ПКВ із встановленням стента (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Спосіб застосування

Дорослі

Для перорального застосування.

Таблетки лікарського засобу КсарелтоÒ 15 мг та 20 мг слід приймати під час їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Подрібнення таблетки

Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку, її можна подрібнити та змішати з водою або їжею м'якої консистенції, такою як яблучне пюре, безпосередньо перед прийомом перорально. Після прийому подрібнених таблеток Ксарелто® 15 мг чи 20 мг слід негайно прийняти їжу.

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

Діти

Діти з масою тіла від 30 до 50 кг.

Для перорального застосування.

Пацієнту слід порадити ковтати таблетку, запиваючи її рідиною. Її також слід приймати під час їжі (див. «Фармакокінетика»). Таблетки слід приймати приблизно з інтервалом 24 години.

Якщо пацієнт одразу виплюнув дозу або вирвав протягом 30 хвилин після прийому дози, слід дати нову дозу. Однак, якщо пацієнт блює більше ніж через 30 хвилин після прийому дози, дозу не слід вводити повторно, а слід прийняти наступну дозу за розкладом.

Таблетку не можна розділяти, намагаючись отримати частину дози таблетки.

Подрібнення таблетки

Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку слід застосовувати Ксарелто®, Гранули для приготування суспензії для перорального застосування.

Якщо суспензія для перорального застосування недоступна відразу, коли призначені дози ривароксабану 15 мг або 20 мг, її можна отримати, подрібнивши таблетку 15 мг або 20 мг і змішавши її з водою або яблучним пюре безпосередньо перед застосуванням і вводячи її перорально (див. «Фармакокінетика» та розділ «Особливі заходи безпеки»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Ксарелто® у дітей до 18 років не встановлена для показання профілактика інсульту та системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь. Дані щодо цієї категорії відсутні. Тому не рекомендується застосування лікарського засобу дітям до 18 років за показанням, крім лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) і профілактика рецидиву ВТЕ.

Передозування.

У дорослих зафіксовано рідкісні випадки передозування до 1960 мг. У разі передозування пацієнта слід ретельно оглянути щодо таких ускладнень, як кровотеча або інші побічні реакції (див. нижче «Лікування кровотеч»). Дані щодо дітей обмежені. Унаслідок обмеженої абсорбції при введенні лікарського засобу у дозах, що значно перевищують терапевтичні (50 мг або

вище), очікується ефект насичення без подальшого зростання середнього рівня у плазмі крові для дорослих однак немає даних щодо надтерапевтичних доз у дітей.

Наявний специфічний нейтралізуючий засіб (андексанет альфа), який протидіє фармакологічним ефектам ривароксабану для дорослих, але не встановлений для дітей (див. коротку характеристику препарату андексанет альфа). При передозуванні лікарського засобу 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 у дорослих. Період напіввиведення у дітей, оцінений за допомогою підходів моделювання популяційної фармакокінетики, є коротшим (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 специфічного нейтралізуючого засобу (андексанету альфа), інгібітора фактора Ха, який протидіє фармакологічним ефектам ривароксабану, або прокоагулянтних препаратів дії, таких як концентрат протромбінового комплексу (PCC), концентрат активованого протромбінового комплексу (APCC) або рекомбінантний фактор VIIa (r-FVIIa). Проте досвід застосування цих лікарських засобів у дорослих та у дітей 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. Наявний обмежений досвід застосування транексамової кислоти та відсутній досвід застосування амінокапронової кислоти і апротиніну у дорослих, які отримують ривароксабан. Відсутній досвід застосування цих препаратів у дітей, які отримують ривароксабан. Наукового обґрунтування доцільності або досвіду застосування системного гемостатичного лікарського засобу 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.

Безпеку застосування ривароксабану оцінювали у ході13 ключових досліджень фази III (див. таблицю 11). Загалом 69608 дорослих пацієнтів у дев’ятнадцяти дослідженнях фази III та 488 педіатричних пацієнтів у двох дослідженнях фази II та двох дослідженнях фази III зазнали впливу ривароксабану.

Таблиця 11. Кількість пацієнтів, які брали участь у дослідженнях, загальна добова доза та

максимальна тривалість лікування дорослих та педіатричних пацієнтів у дослідженнях фази III

Показання	Кількість пацієнтів*	Загальна добова доза	Максимальна тривалість лікування
Попередження венозного тромбоемболізму (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	6 790	День 1–21: 30 мг День 22 і надалі: 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 масою тіла, для досягнення такої ж експозиції, як і у дорослих, які отримували 20 мг ривароксабану один раз на день для лікування ТГВ	12 місяців
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 АСК або у комбінації з АСК та клопідогрелем чи тиклопідином	31 місяць
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів з ІХС/ЗПА	18 244	5 мг одночасно з АСК або 10 мг	47 місяців
	3256**	5 мг одночасно з АСК	42 місяці

* Пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу ривароксабану.

** 3 дослідження VOYAGER PAD.

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

Таблиця 12. Частота розвитку кровотеч* та анемії у пацієнтів, які отримували ривароксабан протягом завершених досліджень фази III 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 і 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 із неклапанною фібриляцією передсердь	28 на 100 пацієнто-років	2,5 на 100 пацієнто-років
Профілактика атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому (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, відрепортовані та розглянуті.

** У дослідженні COMPASS частота анемії була низькою при використанні вибіркового підходу до збору побічних явищ.

*** Був застосований вибірковий підхід до збору інформації про небажані явища.

[#] З дослідження VOYAGER PAD.

Нижче у таблиці 13 наведено частоту побічних реакцій, що виникали при застосуванні лікарського засобу Ксарелто® у дорослих та педіатричних пацієнтів. Побічні реакції узагальнені та описані з використанням класифікації систем органів (MedDRA).У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення їх тяжкості: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥1/100 –< 1/10); нечасто (≥ 1/1000 –<1/100); поодинокі (≥ 1/10000 –<1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути встановлена за наявними даними).

Таблиця 13. Усі побічні реакції, відмічені у дорослих пацієнтів після початку лікування в ході досліджень фази III або у післяреєстраційному періоді* та у педіатричних пацієнтів у двох дослідженнях фази II та двох дослідженнях фази III

Часто	Нечасто	Поодинокі	Дуже рідко	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 середостіння та грудної клітини				
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 животі, диспепсія, нудота, запор[A], діарея, блювання[A]	Сухість у роті			
Гепатобіліарні порушення				
Підвищення рівня трансаміназ	Печінкова недостатність, підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня лужної фосфатази крові[A], підвищення рівня гаммаглутаміл-трансферази (ГГТ)[A]	Жовтяниця, підвищення рівня кон’югованого білірубіну (з або без одночасного підвищення рівня АЛТ), холестаз, гепатит (включаючи гепатоцелюлярне ушкодження)		
Розлади з боку шкіри і підшкірної тканини				
Свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербежу), висипання, еккімоз, 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		Компарт-мент-синдром внаслідок кровотечі
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів				

Урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію[B]), ниркова недостатність (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові)				Ниркова недостат-ність/ гостра ниркова недостат-ність внаслідок кровотечі, що спричинила гіпоперфу-зію, пошкод-ження нирок, асоційоване із застосу-ванням анти-коагулянта
Системні порушення та стани, пов'язані з місцем застосування лікарського засобу				
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 лактатдегідро-генази (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] 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).

* Було застосовано заздалегідь визначений вибірковий підхід до збору інформації про побічні реакції в окремих дослідженнях фази III. Частота побічних реакцій не збільшились та не було ідентифіковано нових побічних реакцій після аналізу цих досліджень.

Інформація стосовно окремих побічних реакцій

З огляду на фармакологічний механізм дії ривароксабану, застосування Ксарелто® може супроводжуватися підвищенням ризику виникнення внутрішньої або відкритої 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, включаючи аномальну вагінальну кровотечу або посилення менструальної кровотечі)

та анемія зустрічались частіше при довготривалому лікуванні ривароксабаном, ніж при лікуванні антагоністами вітаміну К. Зважаючи на це, окрім належного клінічного спостереження, у відповідних випадках рекомендується проводити лабораторну перевірку показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення випадків внутрішніх кровотеч для 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 лікарський засіб, 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, 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 внаслідок гіпоперфузії, або пошкодження нирок, асоційоване із застосуванням антикоагулянта. Тому під час оцінки стану пацієнта, якому призначають антикоагулянти, слід зважувати ризик виникнення кровотечі.

Педіатричні пацієнти

Оцінка безпеки застосування у дітей та підлітків базується на даних безпеки, отриманих у двох відкритих активних контрольованих дослідженнях II фази та одному дослідженні III фази за участю дітей віком до 18 років. Результати безпеки були загалом подібними між ривароксабаном і препаратом порівняння в різних педіатричних вікових групах. Загалом профіль безпеки у 412 дітей та підлітків, які отримували ривароксабан, був подібним до профілю у дорослій популяції та незмінним у вікових підгрупах, хоча оцінка обмежена невеликою кількістю пацієнтів.

У педіатричних пацієнтів про головний біль (дуже часто, 16,7%), лихоманка (дуже часто, 11,7%), носова кровотеча (дуже часто, 11,2%), блювання (дуже часто, 10,7%), тахікардія (часто, 1,5%), збільшення рівня білірубіну (часто, 1,5%) та підвищення кон'югованого білірубіну (нечасто, 0,7%) повідомлялося частіше, порівняно з дорослими. Як і в дорослій популяції, менорагію спостерігали у 6,6% (часто) підлітків жіночої статі після менархе. Тромбоцитопенія, яка спостерігалася в постмаркетинговому періоді у дорослих, була частою (4,6%) у педіатричних клінічних дослідженнях. Побічні реакції у педіатричних пацієнтів мали легкий або середній ступінь тяжкості.

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 у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 ºС.

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 АГ.

Байєр Біттерфельд ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця проведення його діяльності.

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

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