ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
13.10.2026 № 1576
Реєстраційне посвідчення
№ UA/21474/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КСАРІКС
(XARIX)

Склад:
діюча речовина: ривароксабан;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг ривароксабану;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію лаурилсульфат; гіпромелоза 2910; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; оболонка таблетки Opadry Pink (гіпромелоза 2910, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі, рожеві таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «10» з одного боку та гладкі з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Прямі інгібітори фактора Ха. Ривароксабан. Код АТХ В01АF01.

Фармакологічні властивості
Фармакодинаміка
Механізм дії
Ривароксабан – високоселективний прямий інгібітор фактора Ха, що має достатньо високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактора 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 (ПЧ), 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 міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) відкаліброване та провалідоване тільки для кумаринів і його не можна застосовувати для інших антикоагулянтів. У пацієнтів, яким проводять великі ортопедичні втручання, 5/95 процентилів для протромбіну (тест Neoplastin) через 2–4 години після прийому таблетки (тобто під час досягнення максимального ефекту) коливаються від 13 до 25 с (вихідні значення до проведення втручання: 12–15 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 трьох факторів (фактори II, IX та X) та PCC із чотирьох факторів (фактори II, VII, IX та X). При застосуванні PCC із трьох факторів спостерігалося зниження середніх значень ПЧ (Neoplastin) приблизно на 1,0 с за 30 хвилин, а на тлі PCC із чотирьох факторів такі значення знизилися приблизно на 3,5 с. Натомість PCC із трьох факторів виявляли потужніший та швидший

загальний вплив на пригнічення змін в утворенні ендогенного тромбіну, ніж PCC із чотирьох факторів (див. розділ «Передозування»).

Також ривароксабан дозозалежно збільшує активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і результат HepTest, однак ці параметри не рекомендується використовувати для оцінки фармакодинамічних ефектів ривароксабану. 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»).

Клінічна ефективність і безпека

Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів

Клінічна програма розробки ривароксабану планувалася з метою демонстрації ефективності ривароксабану, що застосовується для профілактики ВТЕ, тобто проксимального та дистального тромбозу глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих, яким проводяться великі ортопедичні втручання на нижній кінцівці. У рамках програми RECORD, що включала контрольовані рандомізовані подвійні сліпі клінічні дослідження фази III, спостерігали понад 9500 пацієнтів (7050 пацієнтів, яким проводилося тотальне протезування кульшового суглоба та 2531 пацієнт, якому проводилося тотальне протезування колінного суглоба). Ривароксабан у дозі 10 мг 1 раз на добу призначали як мінімум через 6 годин після операції. При цьому його ефективність порівнювали з еноксапарином 40 мг 1 раз на добу, першу дозу якого призначали за 12 годин до операції.

В усіх дослідженнях фази III (див. таблицю 1) ривароксабан достовірно знижував частоту усіх випадків ВТЕ (виявленого венографічно або симптомного ТГВ, нелетальної ТЕЛА або летального наслідку) та серйозних ВТЕ (проксимального ТГВ, нелетальної ТЕЛА та летального наслідку, пов'язаного з ВТЕ) – заздалегідь запланованих первинних кінцевих точок ефективності. Окрім того, у всіх трьох дослідженнях частота симптомної ВТЕ (симптомного ТГВ, нелетальної ТЕЛА та летального наслідку, пов'язаного з ВТЕ) була нижчою у пацієнтів групи ривароксабану порівняно з пацієнтами, які отримували еноксапарин. Первинна кінцева точка безпеки – масивні кровотечі – була подібною у пацієнтів, які отримували ривароксабан 10 мг та еноксапарин 40 мг.

Таблиця 1. Результати клінічних досліджень фази III щодо ефективності та безпеки

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Популяція, що досліджувалася	4541 пацієнт, якому проводилося тотальне ендопротезування кульшового суглоба			2509 пацієнтів, яким проводилося тотальне ендопротезування кульшового суглоба			2531 пацієнт, якому проводилося тотальне ендопротезування колінного суглоба		
Доза та тривалість лікування після операції	Ривароксабан 10 мг 1 р/д 35±4 дні	Еноксапарин 40 мг 1 р/д 35 ± 4 дні	P	Ривароксабан 10 мг 1 р/д 35±4 дні	Еноксапарин 40 мг 1 р/д 12±2 дні	p	Ривароксабан 10 мг 1 р/д 12±2 дні	Еноксапарин 40 мг 1 р/д 12±2 дні	p
Всі випадки ВТЕ	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Серйозна ВТЕ	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Симптомна ВТЕ	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Масивні кровотечі	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Аналіз узагальнених результатів досліджень фази III підтвердив дані, отримані в ході окремих досліджень з порівняння ефективності ривароксабану 10 мг 1 раз на добу та еноксапарину 40 мг 1 раз на добу, щодо зниження частоти усіх випадків ВТЕ, серйозних ВТЕ та симптомних ВТЕ.

На додаток до програми RECORD фази III було проведено постреєстраційне неінтервенційне відкрите когортне дослідження (XAMOS) за участю 17413 пацієнтів, які перенесли великі ортопедичні операції на стегні або коліні, для порівняння ривароксабану з іншими фармакологічними методами тромбопрофілактики (стандарт лікування) в реальних умовах. Симптоматична ВТЕ виникла у 57 (0,6 %) пацієнтів у групі ривароксабану (n = 8778) та у 88 (1,0 %) пацієнтів у групі стандартного лікування (n = 8635; ВР = 0,63; 95 % ДІ 0,43–0,91); популяція безпеки). Значна кровотеча виникла у 35 (0,4 %) та 29 (0,3 %) пацієнтів у групах ривароксабану та стандартного лікування (ВР = 1,10; 95 % ДІ 0,67–1,80). Таким чином, результати узгоджувалися з результатами основних рандомізованих досліджень.

Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА

Програма клінічних досліджень ривароксабану була розроблена з метою демонстрації ефективності ривароксабану 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 вивчалися 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 вивчалися 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.

Для первинної терапії гострої ТЕЛА застосовували ривароксабан у дозі 15 мг двічі на добу протягом трьох тижнів. Далі лікування продовжувалося 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, які завершили 6- або 12-місячний курс терапії венозної тромбоемболії (ВТЕ), 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 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). Дію ривароксабану в дозі 20 мг 1 раз на добу та у дозі 10 мг 1 раз на добу порівнювали з дією 100 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК) 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 2) ривароксабан продемонстрував не меншу ефективність, ніж еноксапарин / антагоніст вітаміну К за первинним показником ефективності ($p < 0,0001$) (показник «не поступається»); відношення ризиків: 0,680 (95 % ДІ (довірчий інтервал) 0,443–1,042, $p = 0,076$ (показник «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 знаходилися 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) у терцилях однакового розміру і частотою рецидивів ВТЕ ($p = 0,932$ для взаємодії). У межах найвищого терцилю відповідно до центру співвідношення ризиків у разі прийому ривароксабану порівняно 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 2. Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN DVT

Популяція дослідження	3449 пацієнтів із симптомним гострим тромбозом глибоких вен	
Терапевтичні дози та тривалість	Ривароксабан[a)] 3, 6 або 12 місяців N = 1731	Еноксапарин/антагоніст вітаміну К[b)] 3, 6 або 12 місяців N = 1718
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 3) 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 у 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 в центрі (час підтримання цільового діапазону значень МНВ 2,0–3,0) в терцилях однакового розміру і частотою рецидивів ВТЕ (p = 0,082 для взаємодії). У межах найвищого терцилю відповідно до центру, співвідношення ризиків у разі прийому ривароксабану порівняно з варфарином становило 0,642 (95 % ДІ 0,277–1,484).

Частота виникнення явищ основного показника безпеки (масивні або клінічно значимі немасивні кровотечі) була дещо нижчою в групі, що лікувалася ривароксабаном [10,3 % (249/2412)], ніж у 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 у групі еноксапарину / антагоніста вітаміну К [2,2 % (52/2405)] зі співвідношенням ризиків 0,493 (95 % ДІ 0,308–0,789).

Таблиця 3. 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 = 2 419	Еноксапарин/антагоніст вітаміну К[b)] 3, 6 або 12 місяців N = 2 413
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 EINSTEIN PE за попередньо визначеними параметрами (див. таблицю 4).

Таблиця 4. Показники ефективності та безпеки за даними зведеного аналізу результатів досліджень фази III EINSTEIN DVT та EINSTEIN PE

Популяція дослідження	8 281 пацієнт із гострим симптомним ТГВ або ТЕЛА	
Терапевтичні дози та тривалість	Ривароксабан[a)] 3, 6 або 12 місяців N = 4 150	Еноксапарин/антагоніст вітаміну К[b)] 3, 6 або 12 місяців N = 4 131
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 5) ривароксабан продемонстрував перевагу над плацебо щодо первинних і вторинних показників ефективності. Частота явищ головного показника безпеки (масивні кровотечі) у пацієнтів, які лікувалися ривароксабаном у дозі 20 мг один раз на добу, була кількісно незначно вищою, ніж у хворих, які отримували плацебо. Частота виникнення явищ вторинного показника безпеки (масивні або клінічно значущі немасивні кровотечі) була вищою у пацієнтів, які отримували ривароксабан у дозі 20 мг один раз на добу, ніж у пацієнтів, які лікувалися плацебо.

Таблиця 5. Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN Extension

Популяція дослідження	1 197 пацієнтів, у яких продовжувалося 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 EINSTEIN CHOICE (див. таблицю 6) ривароксабан у дозах 20 мг та 10 мг продемонстрував перевагу над ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 100 мг щодо 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 АСК у дозі 100 мг.

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

Популяція дослідження	3 396 пацієнтів з тривалою профілактикою повторного виникнення ТГВ		
Терапевтичні дози	Ривароксабан 20 мг 1 раз на добу N = 1 107	Ривароксабан 10 мг 1 раз на добу N = 1 127	АСК 100 мг 1 раз на добу N = 1 131
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 міокарда, 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 фази III 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 порівняно з традиційною антикоагулянтною терапією в дослідження було включено 5 142 пацієнти з гострим ТГВ. У групі ривароксабану частота серйозних кровотеч становила 0,7 %, рецидивуючого ВТЕ – 1,4 %, летальних наслідків 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 використано попередньо запланований стратифікований аналіз за коефіцієнтом схильності, але, незважаючи на це, залишкове відхилення може впливати на результат. При застосуванні ривароксабану порівняно з

традиційною терапією скориговані відношення ризиків серйозних кровотеч, рецидивуючого ВТЕ та летальних наслідків 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 участю понад 162 000 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 пацієнтороків. Частота кровотеч, які призвели до госпіталізації: 0,43 (95 % ДІ 0,31–0,59) події на 100 пацієнтороків – внутрішньочерепні кровотечі, 1,04 (95 % ДІ 0,65–1,66) – шлунково-кишкові кровотечі, 0,41 (95 % ДІ 0,31–0,53) – урогенітальні кровотечі та 0,40 (95 % ДІ 0,25–0,65) – інші кровотечі.

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 щодо подання результатів досліджень із застосування ривароксабану в усіх підгрупах представників дитячої популяції для лікування тромбоемболічних станів. Для ознайомлення з інформацією про застосування лікарського засобу дітям дивись розділ «Діти».

Фармакокінетика

Всмоктування

Ривароксабан швидко всмоктується; максимальні концентрації (C_{max}) досягаються через 2–4 години після прийому таблетки.

При пероральному застосуванні ривароксабан майже повністю всмоктується, його біодоступність після перорального застосування дози 2,5 мг та 10 мг є високою (80–100 %) незалежно від прийому їжі. Застосування таблетки ривароксабану 2,5 мг та 10 мг під час вживання їжі не впливає на площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та C_{max} ривароксабану. Таблетки ривароксабану 2,5 мг та 10 мг можна приймати незалежно від вживання їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ривароксабан характеризується майже лінійною фармакокінетикою до дози близько 15 мг (один раз на добу). У випадку застосування вищих доз абсорбція ривароксабану обмежується параметрами розчинності, при цьому на тлі прийому вищих доз відмічається зниження біодоступності та швидкості всмоктування. Це явище є більш вираженим при прийомі лікарського засобу натщесерце, ніж при застосуванні після вживання їжі. Фармакокінетика ривароксабану характеризується помірною мінливістю; індивідуальна мінливість (варіаційний коефіцієнт) становить від 30 % до 40 %, за винятком дня проведення оперативного втручання та наступного дня, коли мінливість експозиції є високою (70 %).

Всмоктування ривароксабану залежить від місця вивільнення лікарського засобу в шлунково-кишковому тракті. Відзначається зниження на 29 % і 56 % AUC і C_{max} при застосуванні гранулята ривароксабану з вивільненням діючої речовини в проксимальному відділі тонкого кишечнику, порівняно з таблетованою формою. Експозиція зменшується ще більше при вивільненні діючої речовини в 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}) була співставною для ривароксабану 20 мг, призначеного перорально у вигляді подрібненої таблетки, змішаної з яблучним пюре чи водою, введеного через шлунковий зонд одразу після рідкої їжі, та для прийому цілої таблетки. Враховуючи передбачуваний дозопропорційний фармакокінетичний профіль ривароксабану, результати даного дослідження з біодоступності, ймовірно, можуть стосуватися і нижчих доз ривароксабану.
Розподіл
Зв'язування з білками плазми крові у людини є високим і становить близько 92–95 %, при цьому основним зв'язуючим компонентом є сироватковий альбумін. Об'єм розподілу – помірний, показник Vss (об'єм розподілу в рівноважному стані) становить майже 50 л.
Метаболізм і виведення з організму
Майже 2/3 прийнятої дози ривароксабану метаболізується з наступним виведенням половини метаболітів нирками, а іншої половини – з калом. Решта (1/3) прийнятої дози виводиться безпосередньо нирками у вигляді незміненої діючої речовини із сечею переважно шляхом активної ниркової секреції.
Метаболізм ривароксабану забезпечується ізоферментами CYP3A4, CYP2J2 та незалежними від системи цитохрому CYP механізмами. Основними ділянками біотрансформації є морфолінова група, що зазнає окисного розкладання, та амідні групи, які підлягають гідролізу. Виходячи з отриманих *in vitro* даних, ривароксабан є субстратом транспортних білків P-глікопротеїну (P-gp) та білка резистентності до раку молочної залози (Bcrp).
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 крові термінальний період напіввиведення становить від 5 до 9 годин у молодих пацієнтів та від 11 до 13 годин у осіб літнього віку.
Особливі групи хворих
Стать. У чоловіків і жінок клінічно значущі розходження фармакокінетики не виявлені (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку концентрації ривароксабану у плазмі крові вищі, ніж у молодих пацієнтів, середнє значення AUC приблизно в 1,5 раза перевищує відповідні значення у молодих пацієнтів, головним чином унаслідок зниженого загального та ниркового кліренсу. Немає потреби в корекції дози.
Різні вагові категорії. Занадто мала або велика маса тіла (менше 50 кг і більше 120 кг) лише незначною мірою впливає на концентрації ривароксабану у плазмі крові (менше 25 %). Немає потреби в корекції дози.
Міжетнічні особливості. Клінічно значущі розходження фармакокінетики (ФК) та фармакодинаміки (ФД) у пацієнтів європеоїдної, афроамериканської, латиноамериканської, японської або китайської етнічної приналежності не спостерігалися.
Печінкова недостатність. У хворих на цироз печінки з легкою печінковою недостатністю (клас А за класифікацією Чайлда – П'ю) фармакокінетика ривароксабану лише незначно відрізнялася від відповідних показників (у середньому 1,2-разове збільшення AUC ривароксабану) у контрольній групі здорових добровольців. У хворих на цироз печінки із середньотяжкою печінковою недостатністю (клас В за класифікацією Чайлда – П'ю) середня AUC ривароксабану була значно підвищена (у 2,3 раза) порівняно з такою у здорових добровольців. AUC незв'язаної речовини підвищувалася у 2,6 раза. У цих пацієнтів також зареєстровано зниження виведення ривароксабану із 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 із 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 із хворобами печінки, що супроводжуються коагулопатією з клінічно значимим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі хворим на цироз печінки класів В та С за класифікацією Чайлда – П'ю (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність. Відзначалося збільшення експозиції ривароксабану, яке обернено пропорційно корелює зі зниженням функції нирок, що визначали за кліренсом креатиніну. В осіб з легким (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв), середньотяжким (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) або тяжким (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв) порушенням функції нирок концентрації ривароксабану у плазмі крові (AUC) була 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 крові, очікується, що ривароксабан не виводиться з організму шляхом діалізу.

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

Фармакокінетичні дані, відмічені у пацієнтів. У пацієнтів, які отримують ривароксабан для профілактики ВТЕ в дозі 10 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 концентрацій у проміжках між прийомами доз) становив 101 (7–273) і 14 (4–51) мкг/л відповідно.

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки. Оцінка фармакокінетичного/фармакодинамічного (ФК/ФД) взаємозв'язку між концентрацією ривароксабану в плазмі крові та деякими фармакодинамічними кінцевими точками (пригнічення фактора Ха, ПЧ, АЧТЧ, HepTest) проводилася 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 моделі E_{max}. Щодо ПЧ, то найбільш достовірні дані отримують шляхом застосування лінійної моделі перетинання відрізків. Залежно 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. У пацієнтів на базові рівні фактора Ха та ПЧ впливали хірургічні втручання, в результаті чого виникали відмінності кутового коефіцієнта співвідношення концентрація / ПЧ між показниками після оперативного втручання та в стабільному стані.

Дитячий вік. Ефективність та безпека застосування лікарського засобу за показанням профілактика венозної тромбоемболії у дітей та підлітків (віком до 18 років) не вивчали.

Доклінічні дані з безпеки

Існуючі доклінічні дані, отримані в ході традиційних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності одноразової дози, генотоксичності, фототоксичності, канцерогенного потенціалу та репродуктивної токсичності вказують на відсутність будь-яких специфічних ризиків для людини. У дослідженнях токсичності багаторазових доз спостерігались ефекти, пов'язані, головним чином, з надмірно вираженою фармакодинамічною дією ривароксабану.

Не зареєстровано впливу на фертильність у самиць та самців щурів. У ході досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність, пов'язану з фармакологічним механізмом дії ривароксабану (геморагічні ускладнення).

Клінічні характеристики

Показання

Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів.
Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих (див. розділ «Особливості застосування» щодо пацієнтів з ТЕЛА, які мають нестабільні гемодинамічні показники).

Протипоказання
Підвищена чутливість до ривароксабану або до допоміжних речовин лікарського засобу.
Клінічно значуща активна кровотеча.
Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, які можуть включати наявні на даний момент або нещодавно виявлені виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні новоутворення з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесену травму головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку чи очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, виявлене чи підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні внутрішньоспінальні чи внутрішньоцеребральні судинні аномалії.
Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, наприклад з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин), похідними гепарину (фондапаринукс), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігатрану етексилат, апіксабан), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або випадки, коли нефракціонований гепарин призначають у дозах, необхідних для забезпечення функціонування відкритого катетера центральних вен чи артерій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Захворювання печінки, що асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, в тому числі цироз печінки класів В та С (за класифікацією Чайлда – П'ю) (див. розділ «Фармакокінетика»).
Вік пацієнта до 18 років.
Вагітність та годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій
Інгібітори CYP3A4 та P-gp
Одночасне застосування ривароксабану та кетоконазолу (400 мг 1 раз на добу) або ритонавіру (600 мг 2 рази 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 ривароксабану не рекомендується пацієнтам, які отримують супутнє системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи, такими як кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол, або інгібіторами ВІЛ-протеази. Ці лікарські засоби 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 2 рази на добу), що є потужним інгібітором CYP 3A4 і інгібітором P-gp середньої інтенсивності, спричиняв 1,5-кратне збільшення середніх значень AUC та 1,4-кратне збільшення C_{max} ривароксабану. Взаємодія з кларитроміцином, ймовірно, не є клінічно значущою для більшості пацієнтів, але потенційно може бути значущою для пацієнтів високого ризику (щодо застосування пацієнтам з нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).
Еритроміцин (500 мг 3 рази на добу), що помірно інгібує ізофермент 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, 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, АЧТЧ). Еноксапарин не змінював фармакокінетику ривароксабану.

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) / інгібітори агрегації тромбоцитів

Після одночасного застосування ривароксабану (15 мг) та 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 ривароксабану та 500 мг АСК.

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

Необхідно дотримуватися обережності при призначенні ривароксабану пацієнтам, які одночасно застосовують НПЗП (включаючи АСК) 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 і 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 антагоніста вітаміну К варфарину (МНВ 2,0–3,0) на ривароксабан (20 мг) або з ривароксабану (20 мг) на варфарин (МНВ 2,0–3,0) ПЧ та МНВ (тест Neoplastin) збільшувалися більш як адитивно (відзначалися окремі значення МНВ до 12), у той час як вплив на АЧТЧ, інгібування активності фактора Ха та ендогенний тромбіновий потенціал (ЕТП) були адитивними.

Якщо бажано перевірити фармакодинамічні ефекти ривароксабану у період переходу, можуть бути використані тести на визначення активності анти-Ха, PiCT 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 CYP 3A4 і P-gp, призводило до зниження приблизно на 50 % середньої AUC ривароксабану та паралельного зменшення його фармакодинамічних ефектів. Одночасне застосування ривароксабану з іншими сильнодіючими індукторами CYP3A4 (наприклад, із фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом або засобами на основі звіробою) також може спричинити зниження концентрацій ривароксабану у плазмі крові. Тому слід уникати одночасного призначення з лікарським засобом 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 CY3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатином (субстрат CYP3A4 та P-gp) або омепразолом (інгібітор протонної помпи). Ривароксабан не пригнічує і не індукує будь-які важливі ізоформи цитохрому CYP, такі як CYP3A4.
Не відзначено будь-яких клінічно значущих взаємодій з їжею (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
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
Впродовж періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відповідає практиці застосування антикоагулянтів.
Ризик розвитку кровотеч
Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають ривароксабан, повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотечі. Рекомендується з обережністю застосовувати лікарський засіб при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У разі серйозної кровотечі застосування лікарського засобу Ксарікс припиняють (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 спостерігалися 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 і анемії (див. розділ «Побічні реакції»). Для пацієнтів, які отримують лікарський засіб Ксарікс для профілактики ВТЕ після оперативного втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів, рекомендуються регулярні медичні огляди, ретельне спостереження за дренуванням хірургічних ран та періодичний контроль рівня гемоглобіну.
При будь-якому зниженні рівня гемоглобіну чи артеріального тиску нез'ясованої етіології необхідно виявити джерело кровотечі.
Незважаючи на те, що лікування ривароксабаном не вимагає проведення стандартного моніторингу його експозиції, визначення рівня ривароксабану за допомогою відкаліброваних

кількісних анти-фактор Ха тестів може виявитися 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»).

Ниркова недостатність

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

Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Ксарікс пацієнтам із кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв.

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

Лікарський засіб Ксарікс необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв), які супутньо застосовують лікарські засоби, що призводять до підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

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

Необхідно бути обережними при призначенні ривароксабану пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, що впливають на гемостаз, наприклад НПЗП, АСК та інгібітори агрегації тромбоцитів, або СІЗЗС та 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 необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі, у тому числі при наявності:

- вродженої або набутої патології згортання крові;
- неконтрольованої тяжкої артеріальної гіпертензії;
- іншого шлунково-кишкового захворювання без виразок в активній стадії, що може потенційно призводити до геморагічних ускладнень (наприклад, запальне захворювання 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 ривароксабану не вивчались у пацієнтів зі штучними серцевими клапанами, тому відсутні дані, які підтверджують, що ривароксабан забезпечує достатню антикоагуляцію у цієї групи пацієнтів. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Ксарікс для лікування таких пацієнтів.

Хірургічні втручання при переломах стегна

Ривароксабан не вивчали у ході інтервенційних клінічних досліджень з участю пацієнтів після оперативного втручання з приводу перелому стегна.

Пацієнти з антифосфоліпідним синдромом (АФС)

Не рекомендується застосування прямих пероральних антикоагулянтів, включаючи ривароксабан, пацієнтам із тромбозом в анамнезі з діагностованим АФС. 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 з підвищенням ризику повторних тромботичних явищ порівняно з такими при терапії антагоністами вітаміну К.

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

Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Ксарікс як альтернативу нефракціонованому гепарину для пацієнтів з легеневою емболією, які мають нестабільні гемодинамічні параметри або можуть проходити процедуру тромболізису чи легеневої емболектомії, оскільки безпеку та ефективність ривароксабану 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 супутньому застосуванні лікарських засобів, що впливають на гемостаз. Травматична або повторна епідуральна або спинномозкова пункції також можуть сприяти підвищенню ризику вказаних ускладнень. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням для виявлення ознак або симптомів неврологічних розладів (наприклад, оніміння або відчуття слабкості у ногах, дисфункції 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.

Для зниження потенційного ризику кровотечі, асоційованої з одночасним застосуванням ривароксабану та спинномозковою (епідуральною/спінальною) анестезією або пункцією, необхідно брати до уваги фармакокінетичний профіль ривароксабану. Встановлення або вилучення епідурального катетера або люмбальної пункції найкраще проводити, коли очікується слабкий антикоагуляційний ефект ривароксабану (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Епідуральний катетер вилучати не раніше ніж через 18 годин після призначення останньої дози ривароксабану. Ривароксабан не приймати протягом перших 6 годин після вилучення епідурального катетера.

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

Рекомендації щодо дозування лікарського засобу до та після інвазивних процедур і хірургічного втручання (інших, ніж ендопротезування кульшового чи колінного суглобів)

У разі необхідності інвазивних процедур або хірургічних втручань застосування лікарського засобу Ксарікс 10 мг слід припинити як мінімум за 24 години до початку 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 лікарського засобу Ксарікс 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

Лікарський засіб Ксарікс містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, що супроводжуються непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа та мальабсорбцією глюкози-галактози, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Безпека та ефективність при застосуванні ривароксабану вагітним жінкам не встановлені. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Через потенційну репродуктивну токсичність, значний ризик кровотеч та відсутні дані щодо проходження ривароксабану через плацентарний бар'єр застосування ривароксабану у період вагітності протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування ривароксабаном.

Годування груддю. Безпека та ефективність при застосуванні ривароксабану жінкам, які годують груддю, не встановлені. У результаті досліджень на тваринах встановлено, що ривароксабан виділяється у грудне молоко. Відповідно, ривароксабан протипоказаний до застосування у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії.

Фертильність. Спеціальні дослідження з оцінки впливу ривароксабану на фертильність людини не проводились. У результаті 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

Ривароксабан 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 венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів

Рекомендована доза становить 10 мг ривароксабану перорально 1 раз на добу. Першу дозу слід приймати через 6–10 годин після операції за умови ефективного гемостазу.

Тривалість лікування визначається залежно від індивідуального ризику пацієнта та типу ортопедичного оперативного втручання.

- Після втручання з приводу заміни кульшового суглоба рекомендована тривалість лікування становить 5 тижнів.
- Після заміни колінного суглоба рекомендована тривалість лікування становить 2 тижні.

У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти лікарський засіб Ксарікс негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу, як і до пропуску прийому таблетки.

Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА

Протягом перших 3 тижнів для лікування гострого ТГВ і ТЕЛА рекомендується призначати по 1 таблетці лікарського засобу Ксарікс 15 мг двічі на добу, після чого – по 20 мг Ксарікс 1 раз на добу для тривалого лікування і профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА.

Короткострокову терапію (принаймні протягом 3 місяців) слід призначати для пацієнтів з ТГВ чи ТЕЛА за наявності тимчасових факторів ризику (наприклад, нещодавно перенесена операція або травма). Довгострокову терапію слід призначати для пацієнтів з ТГВ або 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 1 раз на добу. Для пацієнтів з високим ризиком рецидиву ТГВ або ТЕЛА, пацієнтів із супутніми захворюваннями, а також для пацієнтів, які перенесли рецидив ТГВ чи ТЕЛА на тлі застосування ривароксабану 10 мг 1 раз на добу з метою профілактики, може бути доцільним застосування лікарського засобу Ксарікс 20 мг 1 раз на добу.

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

Таблиця 7

	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 лікарського засобу Ксарікс по 15 мг під час лікування по 15 мг лікарського засобу двічі на добу (1–21 день) пацієнт повинен негайно прийняти таблетку лікарського засобу Ксарікс, щоб забезпечити прийом 30 мг ривароксабану 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 разі пропуску прийому таблетки під час режиму лікування 1 раз на добу пацієнту слід прийняти таблетку лікарського засобу Ксарікс негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно з рекомендованим дозуванням. Не слід приймати подвійну дозу в той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку.

Перехід з антагоністів вітаміну К на Ксарікс

У пацієнтів, які проходять лікування ТГВ, ТЕЛА та яким проводять профілактику їх повторного виникнення, терапія антагоністами вітаміну К має бути припинена, а застосування лікарського засобу Ксарікс слід починати при досягненні показника МНВ ≤ 2,5.

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

Перехід з Ксарікс на антагоністи вітаміну К

Існує можливість недостатньої антикоагуляції протягом періоду переходу з Ксарікс 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 Ксарікс можуть визначатися хибно підвищені значення МНВ.

У разі переходу із Ксарікс на антагоніст вітаміну К останній починають приймати одночасно з Ксарікс, допоки показник МНВ не буде становити ≥ 2.

Упродовж перших двох днів періоду переходу можна застосовувати стандартне дозування антагоніста вітаміну К. Надалі дозування антагоніста вітаміну К коригується залежно від значення МНВ.

Поки пацієнт одночасно застосовує лікарський засіб Ксарікс та антагоніст вітаміну К, МНВ слід визначати не раніше ніж через 24 години після прийому останньої дози Ксарікс (перед прийомом наступної дози Ксарікс). Після припинення застосування Ксарікс МНВ можна достовірно

визначати щонайменше через 24 години після прийому останньої дози Ксарікс (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на Ксарікс

Пацієнтам, які отримують парентеральні антикоагулянти, застосування Ксарікс 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 Ксарікс на парентеральні антикоагулянти

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

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

- Для профілактики ВТЕ у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів: при призначенні хворим з нирковою недостатністю легкого (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) або середнього (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) ступеня тяжкості корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).
- Для лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактики повторного виникнення ТГВ та ТЕЛА: при призначенні пацієнтам з нирковою недостатністю легкого (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) ступеня тяжкості корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

  Пацієнти з нирковою недостатністю середнього (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) або тяжкого (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв) ступеня: протягом перших 3 тижнів повинні отримувати лікарський засіб Ксарікс по 15 мг двічі на добу. Надалі, при рекомендованій дозі 20 мг один раз на добу, слід розглянути зниження дози з 20 мг до 15 мг один раз на добу, якщо оцінений ризик кровотечі перевищує ризик рецидиву ТГВ та ТЕЛА. Рекомендація щодо застосування 15 мг ґрунтується на фармакокінетичному моделюванні і не досліджувалась у клінічних умовах (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

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

Пацієнти з порушенням функції печінки

Лікарський засіб Ксарікс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, що асоціюються з коагулопатією, яка призводить до клінічно значущого ризику кровотечі, в тому числі хворим на цироз печінки класів В та С за класифікацією Чайлда – П'ю (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку

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

Маса тіла

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

Стать

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

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Лікарський засіб Ксарікс, 10 мг, можна приймати незалежно від вживання їжі (див. розділи «Фармакокінетика» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подрібнення таблетки

Лікарський засіб Ксарікс призначений для перорального застосування.

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

Пацієнтам, які не можуть ковтати цілі таблетки, таблетку Ксарікс можна подрібнити та змішати з водою або яблучним пюре безпосередньо перед застосуванням та приймати перорально. Подрібнену таблетку Ксарікс також можна вводити через назогастральний або шлунковий зонд (див. розділ «Фармакокінетика»).
Таблетки можна подрібнити та суспендувати у 50 мл води і ввести за допомогою назогастрального зонда або шлункового зонда для годування після перевірки правильності його розташування у шлунку (після чого зонд слід промити водою). Оскільки всмоктування ривароксабану залежить від місця введення активної речовини, слід уникати введення ривароксабану в дистальний відділ шлунка, оскільки це може призвести до зменшення абсорбції і, отже, до зменшення дії активної речовини. Після введення таблеток по 10 мг немає необхідності одразу вводити ентеральне годування.

Діти
Безпека та ефективність застосування ривароксабану 10 мг дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані щодо цієї категорії відсутні. Тому не рекомендується застосування лікарського засобу Ксарікс по 10 мг дітям (віком до 18 років).

Передозування
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»). 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.
Наявний специфічний нейтралізуючий засіб (андексанет альфа), який протидіє фармакологічним ефектам ривароксабану (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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування слід призначати індивідуально, залежно від інтенсивності та локалізації кровотечі. У разі потреби потрібно 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 чи 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 лікарських засобів, таких як концентрат протромбінового комплексу (PCC), концентрат активованого протромбінового комплексу (APCC) або рекомбінантний фактор VIIa (r-FVIIa). Проте досвід застосування цих лікарських засобів при передозуванні ривароксабану обмежений. Рекомендації також базуються на обмежених неклінічних даних. Корекція дози рекомбінантного фактора VIIa має здійснюватися та титрування повинно проводитися залежно від ступеня контролю над кровотечею. У випадку масивних кровотеч слід розглянути питання щодо консультації 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 й апротиніну у пацієнтів, 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 ривароксабану оцінювали у ході 13 ключових досліджень фази III (див. таблицю 8). Загалом 69 608 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 8. Кількість пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 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 венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким здійснюється планове оперативне втручання 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 добу 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 одночасно з АСК або з АСК та клопідогрелем або тиклопідином	31 місяць
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів з ІХС/ЗПА	18 244	5 мг одночасно з АСК або 10 мг	47 місяців
	3 256**	5 мг одночасно з АСК	42 місяці

* Пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу ривароксабану.
** З 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 щодо окремих побічних реакцій»). Найчастішими були повідомлення про носові кровотечі (4,5 %) та кровотечі із шлунково-кишкового тракту (3,8 %).

Таблиця 9. 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 ВТЕ 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 використаний вибірковий підхід до збору інформації про побічні явища.
# З дослідження VOYAGER PAD.

Нижче у таблиці 10 наведено частоту побічних реакцій, що виникали при застосуванні ривароксабану 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.
Частота побічних реакцій визначається таким чином: 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 10. 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 клітки				
Носова кровотеча, кровохаркання			Еозинофільна пневмонія	
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту				
Кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор[Δ], діарея, блювання[Δ]	Сухість у роті			
Гепатобіліарні порушення				
Підвищення рівня трансаміназ	Печінкова недостатність, підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня лужної фосфатази крові[Δ], підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ)[Δ]	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, екхімоз, шкірний та	Кропив'янка		Синдром Стівенса – Джонсона/ токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром	

підшкірний крововиливи				
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, пошкодже-ння нирок, асоційоване із застосуван-ням анти-коагулянту
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 лактатдегідрогенази (ЛДГ)[A] , підвищення рівня ліпази[A], підвищення рівня амілази[A]			
Травми, отруєння, процедурні ускладнення				
Постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани[A]		Судинна псевдо-аневризма[C]		

[A] 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 віком до 55 років.

[c] Визначалися як нечасті при проведенні профілактики атеротромботичних явищу 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 збільшилася та не було ідентифіковано нових побічних реакцій після аналізу цих досліджень.

Інформація щодо окремих побічних реакцій
З огляду на фармакологічний механізм дії ривароксабану, застосування лікарського засобу Ксарікс 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 виникали 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 антикоагулянту. Тому під час оцінки стану пацієнта, якому призначають антикоагулянти, слід зважувати ризик виникнення кровотечі.

Повідомлення про небажані побічні реакції
Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім 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.

Умови зберігання
Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання.

Упаковка
По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону.

Категорія відпуску
За рецептом.

Виробник
Санека Фармасьютікалз а.с., Словацька Республіка.

Місцезнаходження виробника та адреса місця проведення його діяльності
Нітріанська 100, 920 27 Глоговец, Словацька Республіка.

Заявник
ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника
Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, 5.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете через систему фармаконагляду ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» за номером телефону: +38(050) 309-83-54 або на e-mail: pharmacovigilance@microkhim.com.

Дата останнього перегляду 13.10.2026