

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
24.09.2026 № 1405
Ресстраційне посвідчення
№ *UA/21401/01/02*

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РИВАРОКСІЯ
(RIVAROXIA®)

Склад:

діюча речовина: ривароксабан (rivaroxaban);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг ривароксабану;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, макрогол 8000, полоксамер 188, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат;

плівкова оболонка: покривна суміш: гіпромелоза, тип 2910 15 сР, макрогол 4000, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: коричнювато-червоні, круглі, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням 10 з одного боку таблетки.

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

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

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

Фармакодинамічні ефекти

При застосуванні людям спостерігається дозозалежне пригнічення активності фактора Ха. Ривароксабан має дозозалежний вплив на протромбіновий час, що достовірно корелює із концентрацією у плазмі крові ($r = 0,98$), якщо для аналізу використовується набір Neoplastin. При використанні інших реагентів результати будуть іншими. Показання щодо протромбінового часу (ПЧ) варто оцінювати в секундах, оскільки міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) відкаліброване й провалідоване тільки для кумаринів і не може використовуватися для інших антикоагулянтів. У пацієнтів, яким проводять великі ортопедичні хірургічні втручання, 5/95 перцентилів для протромбіну (тест Neoplastin) через 2–4 години після прийому таблетки (тобто під час досягнення максимального ефекту) коливаються від 13 с до 25 с (вихідні значення до проведення втручання: 12–15 с).

У процесі клініко-фармакологічного дослідження пригнічення фармакодинаміки ривароксабану у здорових дорослих добровольців ($n = 22$) проводилась оцінка впливу одноразових доз

(50 МО/кг) концентратів протромбінового комплексу (РСС) двох різних типів: РСС із трьох факторів (фактори II, IX та X) та РСС із чотирьох факторів (фактори II, VII, IX та X). При застосуванні РСС із трьох факторів спостерігалася зниження середніх значень ПЧ (Neoplastin) приблизно на 1,0 секунду за 30 хвилин, а на тлі РСС із чотирьох факторів такі значення знизилися приблизно на 3,5 секунди. Натомість РСС із трьох факторів мав потужніший та швидший загальний вплив на пригнічення змін в утворенні ендogenous тромбіну, ніж РСС із чотирьох факторів (див. розділ «Передозування»).

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

Клінічна ефективність і безпека

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 застосовували еноксапарин. Первинна кінцева точка безпеки – масивні кровотечі – була подібною у пацієнтів, які застосовували 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, якому проводилося тотальне ендопротезування кульшового суглоба			2531 пацієнт, якому проводилося тотальне ендопротезування колінного суглоба		
Доза та тривалість лікування після операції	Риварок- сабан 10 мг 1 р/д 35±4 дні	Енокса- парин 40 мг 1 р/д 35±4 дні	P	Риварок- сабан 10 мг 1 р/д 35±4 дні	Енокса- парин 40 мг 1 р/д 12±2 дні	p	Риварок- сабан 10 мг 1 р/д 12±2 дні	Енокса- парин 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 у процесі 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.

Додатково до програми фази III RECORD було проведено післяреєстраційне неінтервенційне відкрите когортне дослідження (XAMOS) за участю 17413 пацієнтів, які перенесли велику ортопедичну операцію на кульшовому або колінному суглобі, для порівняння ривароксабану з іншими фармакологічними методами тромбопрофілактики (standard-of-care) у 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; BP (відносний ризик) = 0,63; 95 % ДІ (довірчий інтервал) 0,43–0,91); безпеки населення). Велика кровотеча виникла у 35 (0,4 %) і 29 (0,3 %) пацієнтів у групах ривароксабану та стандартного лікування (BP = 1,10; 95 % ДІ 0,67–1,80). Таким чином, результати узгоджувалися з результатами базових 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 процесі 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 із 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 2 рази 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 2 рази 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 склалися з терапії еноксапарином протягом принаймні 5 днів у комбінації з антагоністом вітаміну К (АВК) до досягнення терапевтичного діапазону ПЧ/МНВ ($\geq 2,0$). Далі лікування продовжувалося 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 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 використовували 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 з дослідження. Тривалість лікування становила до 12 місяців залежно від індивідуальної дати радомізації (медіана: 351 день). Дію ривароксабану в дозі 20 мг 1 раз на добу та в 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/АВК за первинним показником ефективності ($p < 0,0001$) (показник «не поступається»); $BP = 0,680$ (ДІ 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), $p = 0,024$ на користь ривароксабану. Значення МНВ знаходились у 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. У групі, що лікувалась еноксапарином/АВК, не зафіксовано 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	
	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 або 12 місяців (N=1 731)	Еноксапарин/антагоніст вітаміну К ^{б)} 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 %)

^{а)} Ривароксабан 15 мг 2 рази на добу протягом 3 тижнів з наступним застосуванням дози 20 мг 1 раз на добу.

^{б)} 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), $p = 0,076$ («перевернуто»).

У дослідженні EINSTEIN PE (див. таблицю 3) ривароксабан продемонстрував не меншу ефективність, ніж еноксапарин/ABK 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), $p = 0,0275$]. 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. У групі, що лікувалась еноксапарин/ABK, не зафіксовано чіткої залежності між рівнем середнього ПТД в центрі (час підтримання цільового діапазону значень МНВ 2,0–3,0) у 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 лікувалась ривароксабаном [10,3 % (249/2412)], ніж у групі, що отримувала еноксапарин/ABK [11,4 % (274/2405)]. Частота явищ вторинного показника безпеки (масивні кровотечі) була нижчою у групі, що лікувалась ривароксабаном [1,1 % (26/2412)], ніж у групі еноксапарину/ABK [2,2 % (52/2405)] з $BP = 0,493$ (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	
	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 2 рази на добу протягом 3 тижнів з наступним застосуванням дози 20 мг 1 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 2 рази на добу протягом 3 тижнів з наступним застосуванням дози 20 мг 1 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), $p = 0,0244$].

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 лікувались ривароксабаном у дозі 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 застосовували ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу, ніж у пацієнтів, які застосовували плацебо.

Таблиця 5

Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN Extension

Популяція дослідження	1197 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	1	1

випадки, коли наявність ТЕЛА не можна виключити	(0,2 %)	(0,2 %)
Масивні кровотечі	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Клінічно значущі немасивні кровотечі	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

^{a)} Ривароксабан 20 мг 1 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 АСК у дозі 100 мг щодо первинних і вторинних показників ефективності. Основний показник безпеки (масивні кровотечі) був подібний у пацієнтів, які застосовували 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	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] днів	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 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 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 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 понад 40000 пацієнтів без раку в анамнезі з чотирьох країн ривароксабан призначали для лікування або профілактики ТГВ і ТЕЛА. Частота подій на 100 пацієнтороків для симптоматичних / клінічно виражених ВТЕ / тромбоемболічних захворювань, 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 випадків на 100 пацієнтороків 0,31 (95 % ДІ 0,23–0,42) 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.

Пацієнти з високим ризиком потрійного позитивного антифосфоліпідного синдрому (АФС)

Ривароксабан було порівняно із варфарином у пацієнтів з тромбозом в анамнезі з діагностованим АФС з високим ризиком тромбоемболічних явищ (позитивні результати для всіх трьох антифосфоліпідних антитіл: вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла, анти-бета-2-глікопротеїн І антитіла) у рандомізованому відкритому мультицентровому спонсорованому дослідники клінічному випробуванні із «засліпленою» оцінкою кінцевої точки. Дослідження було припинено достроково після включення 120 пацієнтів внаслідок зростання частоти тромбоемболічних захворювань 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 із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв) і 61 – варфарину (МНВ 2,0–3,0). Тромботичні захворювання були у 12 % пацієнтів, рандомізованих у групу застосування ривароксабану (4 ішемічних інсульту та 3 інфаркти міокарда). Не було зареєстровано тромбоемболічних захворювань у пацієнтів, рандомізованих у групу застосування варфарину. Великі кровотечі спостерігалися у 4 пацієнтів (7 %) групи ривароксабану та 2 пацієнтів (3 %) групи варфарину.

Застосування дітям

Європейська медична агенція відмовилася від права вимагати виконання зобов'язання щодо подання результатів досліджень із застосування референтного лікарського засобу, що містить ривароксабан, у всіх підгрупах педіатричної популяції для профілактики тромбоемболічних захворювань. Для ознайомлення з інформацією про застосування лікарського засобу дітям див. розділ «Діти».

Фармакокінетика

Наступна інформація базується на даних, отриманих у дорослих.

Всмоктування

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

При пероральному застосуванні ривароксабан майже повністю всмоктується, і його біодоступність після прийому доз 2,5 мг та 10 мг є високою і становить 80–100 % незалежно від вживання їжі. Застосування таблеток ривароксабану 2,5 мг, 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 приблизно 15 мг (1 раз на добу). У випадку застосування вищих доз абсорбція ривароксабану обмежується параметрами розчинності, при цьому на тлі вищих доз спостерігається 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 змінністю; індивідуальна змінність (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 його вивільнення у шлунково-кишковому тракті. Дослідження показали зниження AUC на 29 % та $C_{\max}$ на 56 % при застосуванні грануляту ривароксабану з вивільненням діючої речовини в проксимальному відділі тонкого кишечника порівняно з таблетованою формою. Експозиція зменшується ще більше при вивільненні діючої речовини в дистальному відділі тонкого кишечника чи висхідній частині ободової кишки. Таким чином, слід уникати введення ривароксабану дистальніше шлунка через можливе зниження абсорбції та відповідного впливу на експозицію.

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

Розподіл

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

Метаболізм і виведення з організму

У дорослих ривароксабан виводиться переважно у формі метаболітів (приблизно $\frac{2}{3}$ прийнятої дози), причому половина з них виводиться нирками, а інша половина — з калом. $\frac{1}{3}$ дози підлягає прямій нирковій екскреції зі сечею у вигляді незміненої активної речовини, головним чином за допомогою активної ниркової секреції.

Метаболізм ривароксабану здійснюють ізоферменти CYP 3A4, CYP 2J2, а також ферменти, незалежні від системи цитохрому P. Основними ділянками біотрансформації є морфолінова група, що піддається окисному розкладанню, та амідні групи, які підлягають гідролізу. Згідно з отриманими *in vitro* даними, ривароксабан є субстратом для білків-переносників Р-глікопротеїну (Р-gp) і білка резистентності до раку молочної залози (Bcrp).

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

Особливі категорії

Стать

У чоловіків і жінок клінічно значущих відмінностей фармакокінетики (ФК) та фармакодинаміки (ФД) не виявлено.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку концентрація ривароксабану у плазмі крові вища, ніж у молодих пацієнтів; середнє значення AUC приблизно в 1,5 раза перевищує відповідні значення у молодих

пацієнтів, головним чином внаслідок зниженого (уявного) загального ниркового кліренсу. Корекція дози не потрібна.

Маса тіла пацієнта

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

Етнічні особливості

Клінічно значущих розходжень ФК і ФД ривароксабану у пацієнтів європейської, афроамериканської, латиноамериканської, японської або китайської етнічної приналежності не спостерігали.

Печінкова недостатність

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

У хворих на цироз печінки з печінковою недостатністю середньої тяжкості (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 підвищувалась у 2,6 раза. У цих пацієнтів також відзначали знижене виведення ривароксабану із сечею, характерне для пацієнтів з нирковою недостатністю середньої тяжкості. Немає даних щодо пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки.

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

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

Ниркова недостатність

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

В осіб з легким (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв), середньої тяжкості (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) або тяжким (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв) порушенням функції нирок концентрація ривароксабану у плазмі крові (AUC) була в 1,4, 1,5 та 1,6 раза вищою порівняно з такою у здорових добровольців. Відповідно спостерігалось збільшення фармакодинамічних ефектів.

В осіб з легкими, середньої тяжкості або тяжкими порушеннями функції нирок загальне пригнічення активності фактора Ха було більшим у 1,5, 1,9 та 2 рази відповідно порівняно з таким у здорових добровольців; ПЧ подібним чином зростав у 1,3, 2,2 та 2,4 рази відповідно. Дані щодо пацієнтів з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв відсутні.

З огляду на високе зв'язування з білками плазми крові виведення ривароксабану з організму під час діалізу є малоімовірним. Не рекомендується застосовувати препарат пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв. Ривароксабан слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні дані, відзначені у пацієнтів

У пацієнтів, які застосовували ривароксабан для профілактики ВТЕ в дозі 10 мг 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 в проміжках між прийомами доз) становив 101 (7–273) і 14 (4–51) мкг/л, відповідно.

Фармакокінетичні / фармакодинамічні взаємозв'язки. Оцінка 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 2 рази на добу). Взаємозв'язок між концентрацією ривароксабану та активністю фактора Ха найкраще визначається за допомогою моделі $E_{\max}$. Найбільш достовірні дані щодо ПЧ отримують шляхом використання 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 приблизно 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 у стабільному стані.

Застосування дітям

Ефективність та безпеку застосування препарату з метою профілактики венозної тромбоемболії (ВТЕ) дітям не вивчали.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані, отримані у процесі традиційних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності одноразової дози, фототоксичності, генотоксичності, канцерогенного потенціалу та репродуктивної токсичності, вказують на відсутність будь-яких специфічних ризиків для людини.

Реакції, відзначені під час досліджень токсичності багаторазових доз, були зумовлені переважно надмірною фармакологічною активністю ривароксабану. У щурів підвищені рівні IgG та IgA у плазмі крові спостерігалися при клінічно значущих рівнях експозиції.

У щурів не спостерігалось впливу на фертильність самців або самок. У процесі досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність, пов'язану з фармакологічним механізмом дії ривароксабану (геморагічні ускладнення). При клінічно значущих плазматичних концентраціях спостерігалася ембріофетальна токсичність (постімплантаційні втрати, затримка/прогресування окостеніння, розсіяні світлозабарвлені плями) та підвищена частота загальних мальформацій і плацентарних змін. У процесі пренатальних та постнатальних досліджень на щурах спостерігалася знижена життєздатність потомства при дозуванні, що було токсичним для самок.

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 будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Клінічно значуща активна кровотеча.
- Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч. Вони можуть включати наявні на даний момент або нещодавно виявлені виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні новоутворення з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесену травму головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку чи очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, виявлене чи підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, анеризми судин або значні внутрішньоспінальні чи внутрішньоцеребральні судинні аномалії.

- Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, наприклад із нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин), похідними гепарину (фондапаринукс), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігатрану етексилат, апіксабан), окрім специфічних обставин переходу на антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або випадків, коли нефракціонований гепарин призначають у дозах, необхідних для забезпечення функціонування катетера центральних вен чи артерій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Захворювання печінки, що асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класів В та С за класифікацією Чайлда – П'ю (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
- Період вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливі заходи безпеки

Подрібнення таблеток

Таблетки ривароксабану можна подрібнити та суспендувати у 50 мл води і ввести за допомогою назогастрального зонда або шлункового зонда для годування після перевірки правильності його розташування у шлунку, після чого зонд слід промити водою. Оскільки всмоктування ривароксабану залежить від місця вивільнення активної речовини, слід уникати введення ривароксабану дистально в шлунок, оскільки це може призвести до зменшення абсорбції і, отже, до зменшення впливу активної речовини. Після введення таблеток по 10 мг немає необхідності одразу вводити ентеральне годування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інгібітори CYP3A4 та P-гр

Супутнє застосування ривароксабану з кетоконазолом (400 мг 1 раз на добу) або ритонавіром (600 мг 2 рази на добу) призводило до 2,6-кратного/2,5-кратного підвищення середньої рівноважної AUC ривароксабану і 1,7-кратного/1,6-кратного збільшення середньої C_{max} ривароксабану, яке супроводжувалося значним посиленням фармакодинамічних ефектів препарату, що може підвищувати ризик кровотечі. Зважаючи на це, застосування ривароксабану не рекомендується пацієнтам, які отримують супутнє системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи, такими як кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та позаконазол, або інгібіторами ВІЛ-протеази. Ці препарати є потужними інгібіторами CYP3A4 та P-гр (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

У пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня, на відміну від пацієнтів із нормальною функцією нирок, при застосуванні еритроміцину (500 мг 3 рази на 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 застосування еритроміцину спостерігали збільшення середнього значення AUC ривароксабану в 2 рази і підвищення C_{max}

ривароксабану в 1,6 раза порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Вплив еритроміцину є адитивним до явищ ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Зважаючи на обмежені клінічні дані щодо дронедазону, 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 активності антифактора Ха, що не супроводжувався додатковими змінами результатів аналізів на згортання крові (ПЧ, АЧТЧ). Еноксапарин не змінював фармакокінетику ривароксабану.

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) / інгібітори агрегації тромбоцитів

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

При одночасному застосуванні ривароксабану з АСК (500 мг) не спостерігалася жодної клінічно значущої фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії.

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

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

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CI33C) / інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (I33CH)

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, існує ймовірність підвищення ризику розвитку кровотеч у пацієнтів, які одночасно застосовують CI33C або I33CH внаслідок впливу останніх на тромбоцити. При одночасному застосуванні з ривароксабаном у процесі клінічних досліджень спостерігався кількісно вищий рівень великих та незначних клінічно значущих кровотеч в усіх групах терапії.

Варфарин

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

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

Якщо необхідно визначати фармакодинамічні ефекти варфарину у період переходу, можна використати тест МНВ при мінімальній плазмовій концентрації ривароксабану (через 24 години після прийому попередньої дози ривароксабану), оскільки у цей момент ривароксабан найменше впливає на результати тесту МНВ.

Між варфарином та ривароксабаном не відзначено фармакокінетичної взаємодії.

Індуктори CYP3A4

Однчасне застосування ривароксабану і рифампіцину, сильного індуктора CYP3A4, призводило до зниження середньої AUC ривароксабану приблизно на 50 % й паралельного зменшення його фармакодинамічних ефектів. Однчасне застосування ривароксабану з іншими сильнодіючими індукторами CYP3A4 (наприклад, із фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом або лікарськими засобами на основі звіробію) також може спричинити зниження концентрацій ривароксабану в плазмі крові. Тому слід уникати однчасного призначення з препаратом потужних індукторів CYP3A4, окрім випадків, коли забезпечено ретельний нагляд за пацієнтом з метою виявлення симптомів тромбозу.

Інші препарати супутньої терапії

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

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

Вплив на лабораторні параметри

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

Особливості застосування

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

Ризик розвитку кровотеч

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають лікарський засіб Ривароксія, повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотечі. Рекомендується з обережністю застосовувати препарат при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У випадку серйозної кровотечі застосування лікарського засобу Ривароксія слід припинити (див. розділ «Передозування»).

У процесі клінічних досліджень кровотечі зі слизових оболонок (наприклад носові кровотечі, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи, включаючи аномальну вагінальну кровотечу або посилення менструальної кровотечі) та анемія зустрічалися частіше при довготривалій терапії ривароксабаном, ніж при лікуванні антагоністами вітаміну К (АВК). Тому додатково до належного клінічного нагляду у відповідних випадках доцільним є проведення лабораторного контролю показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення 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 Ривароксія 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 або артеріального тиску нез'ясованої етіології необхідно виявити джерело кровотечі.

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

Ниркова недостатність

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

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

Необхідно з обережністю призначати ривароксабан пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що впливають на гемостаз, наприклад НПЗП, АСК та інгібітори агрегації тромбоцитів або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (ІЗСН). При призначенні лікарського засобу Ривароксія пацієнтам із ризиком виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту слід розглянути питання про проведення відповідного профілактичного лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Інші фактори ризику розвитку кровотеч

Лікарський засіб Ривароксія, як і інші антитромботичні препарати, не рекомендується застосовувати при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі, у тому числі при наявності:

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

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

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

Пацієнти з онкологічним захворюванням

Пацієнти зі злоякісними захворюваннями одночасно можуть мати підвищений ризик кровотечі та тромбозу. Індивідуальну користь антитромботичного лікування слід оцінити порівняно 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 сечостатевоу 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 застосування ривароксабану не вивчалися у пацієнтів зі штучними серцевими клапанами, тому відсутні дані, які підтверджують, що препарат забезпечує достатню антикоагуляцію у цієї групи пацієнтів. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Ривароксія для лікування таких пацієнтів.

Хірургічні втручання при переломах стегна

Ривароксабан не вивчали у процесі 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-І-антитіла), терапія прямими пероральними антикоагулянтами може підвищити ризик повторних тромботичних явищ порівняно з такими при терапії АВК.

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

Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Ривароксія як альтернативу нефракціонованому гепарину для пацієнтів з легеневою емболією, які мають нестабільні гемодинамічні параметри або можуть проходити процедуру тромболізу чи легеневої емболектомії, оскільки безпеку та ефективність лікарського засобу Ривароксія у цих клінічних ситуаціях не встановлено.

Спинномозкова (епідуральна/спінальна) анестезія або пункція

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

Ризик цих ускладнень підвищується при використанні постійних епідуральних катетерів або супутньому застосуванні лікарських засобів, що впливають на гемостаз. Травматична або повторна епідуральна чи спинномозкова пункція також може підвищувати ризик вказаних ускладнень. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням для виявлення симптомів неврологічних розладів, таких як оніміння або відчуття слабкості у ногах, дисфункція кишечника або сечового міхура. При виявленні неврологічного дефіциту необхідні термінова діагностика та лікування. Лікар повинен оцінити потенційну користь і ризик перед проведенням такого втручання у пацієнтів, які застосовують антикоагулянти або готуються до застосування антикоагулянтів з метою профілактики тромбозу.

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 потрібно 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 Ривароксія 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 Ривароксія 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 «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти літнього віку

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

Дерматологічні реакції

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

Інформація про допоміжні речовини

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 лікарського засобу Ривароксія вагітним жінкам не встановлені. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). З огляду на потенційну репродуктивну токсичність, ризик кровотеч та дані щодо проходження ривароксабану через плаценту застосування лікарського засобу Ривароксія під час вагітності протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування ривароксабаном.

Період годування груддю

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

Фертильність

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

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

Пацієнтам, у яких відзначаються такі побічні реакції, не слід керувати автомобілем або

працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дозування

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 Ривароксія 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 Ривароксія 15 мг 2 рази на добу, після чого – по 20 мг Ривароксія 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 потрібно 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 продовження 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 лікарського засобу Ривароксія 10 мг 1 раз на добу з метою профілактики, може бути доцільним застосування лікарського засобу Ривароксія 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 2 рази на добу	30 мг
	22 день і далі	20 мг 1 раз на добу	20 мг
Профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА	Після завершення терапії ТГВ і ТЕЛА тривалістю щонайменше 6 місяців	10 мг 1 раз на добу або 20 мг 1 раз на добу	10 мг або 20 мг

У разі пропуску прийому таблетки лікарського засобу Ривароксія по 15 мг під час лікування по 15 мг лікарського засобу 2 рази на добу (1–21 день) пацієнт повинен негайно прийняти таблетку лікарського засобу Ривароксія, щоб забезпечити прийом 30 мг Ривароксія на добу. У цьому випадку можна прийняти одночасно 2 таблетки по 15 мг. Наступного дня слід продовжити звичайний режим по 15 мг 2 рази на добу, як рекомендовано.

У разі пропуску прийому таблетки під час режиму лікування 1 раз на добу пацієнту слід прийняти таблетку лікарського засобу Ривароксія 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.

Перехід з антагоністів вітаміну К на лікарський засіб Ривароксія

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 Ривароксія слід починати при досягненні показника МНВ $\leq 2,5$.

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

Перехід з лікарського засобу Ривароксія на антагоністи вітаміну К

Існує можливість недостатньої антикоагуляції протягом періоду переходу з лікарського засобу Ривароксія на АВК. Так само, як і під час будь-якого переходу на альтернативний антикоагулянт, у цьому випадку має бути забезпечена безперервна адекватна антикоагуляція. На тлі застосування лікарського засобу Ривароксія можуть визначатися хибно підвищені значення МНВ.

У разі переходу з лікарського засобу Ривароксія на антагоніст вітаміну К останній починають приймати одночасно з лікарським засобом Ривароксія, доки 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 Ривароксія та антагоніст вітаміну К, МНВ слід визначати не раніше ніж через 24 години після прийому останньої дози лікарського засобу Ривароксія (перед прийомом наступної дози Ривароксія). Після припинення застосування лікарського засобу Ривароксія МНВ можна достовірно визначати щонайменше через 24 години після прийому останньої дози лікарського засобу Ривароксія (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на лікарський засіб Ривароксія

Пацієнтам, які отримують парентеральні антикоагулянти, застосування лікарського засобу Ривароксія 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 лікарського засобу Ривароксія на парентеральні антикоагулянти

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

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 ривароксанау у плазмі крові. Зважаючи на це, при лікуванні пацієнтів цієї категорії лікарський засіб Ривароксія слід застосовувати з обережністю. Не рекомендується застосування лікарського засобу пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв (див. розділи «Фармакологічні властивості» 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 «Фармакологічні властивості»).
- Для лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактики повторного виникнення ТГВ та ТЕЛА: при

призначенні пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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 Ривароксія по 15 мг 2 рази на добу. Надалі, при рекомендованій дозі 20 мг 1 раз на добу, слід розглянути зниження дози з 20 мг до 15 мг 1 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 1 раз на добу, корекція дози не потрібна.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Лікарський засіб Ривароксія 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 «Фармакологічні властивості» та «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Маса тіла

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Стать

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

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

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.

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

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Ривароксія, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 10 мг, дітям віком до 18 років не встановлені. Дані щодо цієї категорії відсутні. Тому не рекомендується застосування лікарського засобу Ривароксія, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 10 мг, дітям віком до 18 років.

Передозування

Зафіксовані поодинокі випадки передозування до 1,960 мг. У разі передозування пацієнта слід ретельно оглянути щодо таких ускладнень, як кровотеча, або інших побічних реакцій (див. «Лікування кровотеч» нижче). Внаслідок обмеженої абсорбції при введенні препарату у дозах, що значно перевищують терапевтичні (50 мг або вище), очікується ефект насичення без подальшого зростання середнього рівня у плазмі крові.

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

Лікування кровотеч

При виникненні у пацієнта, який застосовує ривароксабан, ускладнень у вигляді кровотечі слід

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

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

Проте клінічний досвід застосування цих лікарських засобів при передозуванні ривароксабану обмежений. Рекомендації також базуються на обмежених доклінічних даних. Рішення про корекцію дози рекомбінантного фактора VIIa та титрування приймають з огляду на ступінь контролю над кровотечею. У разі масивних кровотеч слід розглянути питання про консультацію гематолога залежно від ситуації (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Протаміну сульфат і вітамін К не повинні впливати на антикоагулянтну активність ривароксабану. Наявний обмежений досвід застосування транексамової кислоти та відсутній досвід застосування амінокапронової кислоти та аprotиніну пацієнтам, які застосовують ривароксабан. Наукового обґрунтування доцільності або досвіду застосування системного гемостатичного препарату десмопресину для усунення симптомів передозування ривароксабану немає. З огляду на високе зв'язування з білками плазми крові очікується, що ривароксабан не виводитиметься з організму шляхом діалізу.

Побічні реакції

Узагальнений профіль безпеки

Безпеку ривароксабану вивчали в 13 ключових дослідженнях фази III (див. таблицю 8).

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

Таблиця 8

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

Показання	Кількість пацієнтів*	Загальна добова доза	Максимальна тривалість лікування
Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів	6097	10 мг	39 днів
Профілактика ВТЕ у соматичних хворих	3997	10 мг	39 днів
Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактика рецидиву	6790	1–21 день: 30 мг 22 день і далі: 20 мг Після щонайменше 6 місяців: 10 мг або 20 мг	21 місяць
Лікування ВТЕ та профілактика	329	Доза, скоригована за масою	12 місяців

рецидивів ВТЕ у новонароджених та дітей (віком до 18 років) після початку стандартної антикоагулянтної терапії		тіла, для досягнення такої ж експозиції, як і у дорослих, які отримували 20 мг ривароксабану 1 раз на добу для лікування ТГВ	
Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь	7750	20 мг	41 місяць
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів після перенесеного ГКС	10225	5 мг або 10 мг відповідно, одночасно з АСК або з АСК та клопидогрелом чи тиклопідином	31 місяць
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів з ІХС/ЗПА	18244	5 мг одночасно з АСК або 10 мг	47 місяців
	3256**	5 мг одночасно з АСК	42 місяці

* Пацієнти, які отримали принаймні одну дозу ривароксабану.

** З дослідження VOYAGER PAD.

Найчастіше у пацієнтів, які застосовували ривароксабан, відзначали такі побічні реакції, як кровотечі (див. розділ «Особливості застосування» та наведений нижче підрозділ «Опис окремих побічних реакцій») (див. таблицю 9). Найчастішими були повідомлення про носові кровотечі (4,5 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (3,8 %).

Таблиця 9

Частота розвитку кровотеч* та анемії у пацієнтів, які застосовували 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 та профілактика рецидиву	23 % пацієнтів	1,6 % пацієнтів
Лікування ВТЕ та профілактика рецидивів ВТЕ у новонароджених та дітей (віком до 18 років) після початку стандартної антикоагулянтної терапії	39,5 % пацієнтів	4,6 % пацієнтів
Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь	28 на 100 пацієнтороків	2,5 на 100 пацієнтороків
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів після перенесеного ГКС	22 на 100 пацієнтороків	1,4 на 100 пацієнтороків
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів з ІХС/ЗПА	6,7 на 100 пацієнтороків	0,15 на 100 пацієнтороків**
	8,38 на 100 пацієнтороків [#]	0,74 на 100 пацієнтороків***

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

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

*** Був використаний вибіркового підхід до збору небажаних явищ.

[#] З дослідження VOYAGER PAD.

У таблиці 10 наведено побічні реакції, що виникали при застосуванні лікарського засобу Ривароксія у дорослих та педіатричних пацієнтів. Побічні реакції розподілені за класами систем органів (MedDRA) та частотою. Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ — $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ — $<1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ — $<1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути встановлена, за наявними даними).

Таблиця 10

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

Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
<i>Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем</i>				
Анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри)	Тромбоцитоз (включаючи збільшення кількості тромбоцитів) ^A , тромбоцитопенія			
<i>Порушення з боку імунної системи</i>				
	Алергічна реакція, алергічний дерматит, ангіоневротичний та алергічний набряк		Анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок)	
<i>Порушення з боку нервової системи</i>				
Запаморочення, головний біль	Мозкові та внутрішньочерепні крововиливи, синкопальний стан			
<i>Порушення з боку органів зору</i>				
Очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву)				
<i>Серцеві порушення</i>				
	Тахікардія			
<i>Судинні порушення</i>				
Артеріальна гіпотензія, гематома				
<i>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>				
Носова кровотеча, кровохаркання			Еозинофільна пневмонія	
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>				
Кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи	Сухість у роті			

ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та в ділянці живота, диспепсія, нудота, запор ^А , діарея, блювання ^А				
<i>Гепатобіліарні порушення</i>				
Підвищення рівня трансаміназ	Печінкова недостатність, підвищення рівня білірубіну, підвищення активності лужної фосфатази крові ^А , підвищення активності гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) ^А	Жовтяниця, підвищення рівня кон'югованого білірубіну (з одночасним підвищенням активності АЛТ або без), холестаза, гепатит (включаючи гепато-целюлярне ураження)		
<i>Порушення з боку шкіри і підшкірної тканини</i>				
Свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіжу), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи	Кропив'янка		Синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром	
<i>Порушення з боку опорно-рухового апарату, сполучної та кісткової тканини</i>				
Біль у кінцівках ^А	Гемартроз	Крововиливи у м'язи		Компартмент-синдром внаслідок кровотечі
<i>Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів</i>				
Урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію ^В), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в				Ниркова недостатність / гостра ниркова недостатність внаслідок кровотечі, що спричинила гіперперфузію, нефропатія, пов'язана з

крові, підвищення рівня сечовини в крові)				прийомом антикоагулянтів
<i>Системні порушення</i>				
Гарячка ^A , периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію)	Погане самопочуття (включаючи нездужання)	Локалізований набряк ^A		
<i>Результати аналізів</i>				
	Підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) ^A , підвищення рівня ліпази ^A , підвищення рівня амілази ^A			
<i>Травми, отруєння, процедурні ускладнення</i>				
Постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани ^A		Судинна псевдо- аневризма ^C		

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

^B Спостерігалися під час лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактики рецидивів дуже часто у жінок віком до 55 років.

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

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

Опис окремих побічних реакцій

З огляду на фармакологічний механізм дії ривароксабану, застосування лікарського засобу Ривароксія може асоціюватися з підвищеним ризиком виникнення внутрішньої або відкритої кровотечі в будь-яких тканинах та органах, що може призводити до постгеморагічної анемії. Симптоми та ступінь тяжкості (включаючи летальні випадки) залежать від локалізації та вираженості кровотечі та/або анемії (див. розділ «Передозування» [«Лікування кровотеч»]). У процесі 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 траплялися частіше при довготривалому лікуванні ривароксабаном, ніж при лікуванні антагоністами вітаміну К. Зважаючи на це, окрім належного клінічного нагляду, у відповідних випадках доцільно проводити лабораторний контроль показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення прихованих кровотеч і визначення клінічної значущості явних кровотеч. Ризик

виникнення кровотечі може бути вищим у певних груп пацієнтів, наприклад у пацієнтів з неконтрольованою тяжкою артеріальною гіпертензією і/або у пацієнтів, які одночасно приймають препарат, який впливає на гемостаз (див. розділ «Особливості застосування» [«Ризик розвитку кровотеч»]). Можливе збільшення інтенсивності та/або тривалості менструальних кровотеч. Проявами геморагічних ускладнень можуть бути слабкість, блідість, запаморочення, головний біль або набряк нез'ясованої етіології, диспное, шок невідомої етіології. У деяких випадках, як наслідок анемії, спостерігалися такі симптоми ішемії серця, як біль у грудях або стенокардія.

При застосуванні лікарського засобу Ривароксія повідомлялося про вторинні ускладнення, відомі як наслідок тяжкої кровотечі, такі як компартмент-синдром і ниркова недостатність внаслідок гіперперфузії або нефропатія, пов'язана з прийомом антикоагулянтів. Тому під час оцінки стану пацієнта, якому призначають антикоагулянти, слід зважувати ризик виникнення кровотечі.

Повідомлення про підозрювані 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.

Умови зберігання

Для лікарського засобу не потрібні особливі умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері, 1 або 2 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду 24.09.2026