

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
24.09.2026 № 1405
Регістраційне посвідчення
№ МА/21450/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕМБОКСА
(EMBOXA)

Склад:

діюча речовина: ривароксабан;

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

допоміжні речовини:

ядро: натрію лаурилсульфат, лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, гіпромелоза, тип 2910 (5 мПа·с), магнію стеарат;

плівкова оболонка: Опадрі жовтий 03F12967: гіпромелоза, тип 2910 (6 мПа·с), титану діоксид (Е 171), тальк, макрогол тип 8000, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «2.5» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Прямі інгібітори фактора Ха. Ривароксабан. Код АТХ B01A F01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

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

Фармакодинамічні ефекти

При застосуванні людям спостерігається дозозалежне пригнічення активності фактора Ха. Ривароксабан проявляє дозозалежний вплив на протромбіновий час, що достовірно корелює із концентрацією у плазмі крові ($r = 0,98$), якщо для аналізу використовується набір Neoplastin. При використанні інших реагентів результати будуть іншими. Показання щодо протромбінового часу (ПЧ) варто оцінювати в секундах, оскільки МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) відкаліброване і провалідоване тільки для кумаринів і не може застосовуватися для інших антикоагулянтів.

У ході клініко-фармакологічного дослідження пригнічення фармакодинаміки ривароксабану у здорових дорослих добровольців ($n = 22$) проводилась оцінка впливу одноразових доз (50 МО/кг) концентратів протромбінового комплексу (КПК) двох різних типів: КПК із 3 факторів (фактори II, IX та X) та КПК із 4 факторів (фактори II, VII, IX та X). При застосуванні КПК із 3 факторів спостерігалось зниження середніх значень ПЧ (Neoplastin)

приблизно на 1,0 секунду за 30 хвилин, а на тлі КПК із 4 факторів такі значення знизились на приблизно 3,5 секунди. Натомість КПК із 3 факторів мав потужніший та швидший загальний вплив на пригнічення змін в утворенні ендogenousного тромбіну, ніж КПК із 4 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»).

Фармакокінетика

Всмоктування

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

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

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

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

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

Розподіл

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

Метаболізм і виведення з організму

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 з сечею у вигляді незміненої активної речовини, головним чином за допомогою активної ниркової секреції.

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

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

Незмінений ривароксабан відіграє найбільш важливу роль у людській плазмі крові, важливі або активні циркулюючі метаболіти у плазмі крові не виявлені. Ривароксабан, системний

кліренс якого становить приблизно 10 л/год, може бути віднесений до лікарських речовин з низьким рівнем кліренсу. Після внутрішньовенного застосування дози 1 мг період напіввиведення становить близько 4,5 години. При пероральному застосуванні елімінація обмежується швидкістю абсорбції. Термінальний період напіввиведення ривароксабану із плазми крові становить від 5 до 9 годин у молодих пацієнтів і від 11 до 13 годин – у пацієнтів літнього віку.

Особливі категорії

Стать

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

Пацієнти літнього віку

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

Маса тіла пацієнта

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

Етнічні особливості

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

Печінкова недостатність

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

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

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

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

Ниркова недостатність

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

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

В осіб з легким, середньої тяжкості або тяжким порушенням функції нирок загальне пригнічення активності фактора Ха було більшим у 1,5, 1,9 та 2 рази відповідно порівняно з

таким у здорових добровольців; ПЧ подібним чином зростав у 1,3, 2,2 та 2,4 раза відповідно. Дані щодо пацієнтів з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв відсутні.

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

Фармакокінетичні дані, відзначені у пацієнтів

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

Фармакокінетичні / фармакодинамічні взаємозв'язки

Оцінку фармакокінетичного / фармакодинамічного (ФК/ФД) взаємозв'язку між концентрацією ривароксабану у плазмі крові і декількома фармакодинамічними кінцевими точками (пригнічення фактору Ха, ПЧ, АЧТЧ, HepTest) проводили після застосування широкого діапазону доз (від 5 до 30 мг 2 рази на добу). Взаємозв'язок між концентрацією ривароксабану й активністю фактору Ха найкраще визначається за допомогою $E_{\max}$ -моделі. Що стосується ПЧ, лінійна модель перетинання відрізків зазвичай дає змогу отримати надійніші дані. Залежно від різних реагентів для визначення ПЧ, кутовий коефіцієнт може суттєво відрізнитися. При застосуванні реагенту Neoplastin для вимірювання ПЧ початковий ПЧ становив близько 13 секунд, а кутовий коефіцієнт – 3–4 секунди/(100 мкг/л). Результати аналізів ФК/ФД взаємозв'язків у дослідженнях II фази та III фази відповідали даним, отриманим у здорових добровольців.

Застосування дітям

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

Клінічні характеристики

Показання

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

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

Протипоказання

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

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

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

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

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

-Вік пацієнта до 18 років.

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

Особливі заходи безпеки

Подрібнення таблеток

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інгібітори CYP3A4 та P-gp

Супутнє застосування ривароксабану з кетоконазолом (400 мг 1 раз на 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 лікарського засобу Ембокса не рекомендується пацієнтам, які отримують супутнє системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи, такими як кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та позаконазол, або інгібіторами ВІЛ-протеази. Ці препарати є потужними інгібіторами CYP3A4 та P-gp (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Еритроміцин (500 мг 3 рази на добу), що помірно інгібує ізофермент CYP3A4 і P-gp, спричиняв 1,3-кратне збільшення середніх рівноважних значень AUC і C_{max} ривароксабану.

Взаємодія з еритроміцином, ймовірно, не є клінічно значущою для більшості пацієнтів, але може бути потенційно значущою для пацієнтів групи високого ризику.

У пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня, на відміну від пацієнтів із нормальною функцією нирок, при застосуванні еритроміцину (500 мг 3 рази на 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 рази 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 дронедарону, слід уникати одночасного його застосування з ривароксабаном.

Антикоагулянти

Після комбінованого призначення еноксапарину (одноразової дози 40 мг) і ривароксабану (одноразової дози 10 мг) спостерігався адитивний ефект відносно активності антифактора Ха, що не супроводжувався додатковими змінами результатів аналізів на згортання крові (ПЧ (протромбіновий час), АЧТЧ (активованний частковий тромбопластиновий час)). Еноксапарин не змінював фармакокінетику ривароксабану.

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

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) / інгібітори агрегації тромбоцитів

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

При одночасному застосуванні ривароксабану з ацетилсаліциловою кислотою (500 мг) не спостерігалось 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 рівнями Р-селектину або GPIIb / IIIa-рецепторів.

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

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C) / інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (I33CH)

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, існує ймовірність підвищення ризику розвитку кровотеч у пацієнтів, які одночасно застосовують C133C або I33CH внаслідок впливу останніх на тромбоцити. При одночасному застосуванні з ривароксабаном у ході клінічних досліджень спостерігався кількісно вищий рівень великих та незначних клінічно значущих кровотеч в усіх групах терапії.

Варфарин

При переході пацієнтів з варфарину (МНВ 2,0–3,0) на ривароксабан (20 мг) або з ривароксабану (20 мг) на варфарин (МНВ 2,0–3,0) збільшувався протромбіновий час/МНВ

(тест Neoplastin) більш як адитивно (індивідуальні значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) досягали 12), тоді як вплив на АЧТЧ, інгібування активності фактора Ха і ендогенний тромбіновий потенціал (ЕТП) були адитивними.

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

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

Між варфарином та ривароксабаном не відзначено фармакокінетичної взаємодії.

Індуктори CYP3A4

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

Інші препарати супутньої терапії

Не відзначалося клінічно значущих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному 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 індуктує жодну з основних ізоформ CYP, наприклад CYP3A4.

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

Вплив на лабораторні параметри

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

Особливості застосування

У пацієнтів з ГКС вивчали ефективність та безпеку застосування ривароксабану 2,5 мг два рази на добу, разом з антитромбоцитарним засобом АСК або АСК з клопідогрелем / тиклопідиним.

У пацієнтів з високим ризиком ішемічних явищ з ІХС/ЗПА ефективність та безпека ривароксабану 2,5 мг 2 рази на добу досліджувалися тільки при застосуванні у комбінації з АСК.

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

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

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

Ризик розвитку кровотеч

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають лікарський засіб Ембокса, 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 Ембокса слід припинити (див. розділ «Передозування»).

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

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

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

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

Ниркова недостатність

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Призначення лікарського засобу Ембокса пацієнтам, які отримують системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи (наприклад кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом і позаконазолом) або інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад ритонавіром), не рекомендується. Ці лікарські засоби є активними інгібіторами одночасно ізоферментів CYP 3A4 та P-gp. Як наслідок, ці лікарські засоби можуть підвищувати концентрацію ривароксабану у плазмі крові до клінічно значущого рівня (в середньому у 2,6 раза), що може призводити до підвищення ризику 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 НПЗЗ, АСК та інгібітори агрегації тромбоцитів або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (ІЗСН).

При призначенні пацієнтам із ризиком виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту слід розглянути питання про проведення відповідного профілактичного лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти, які отримують лікування препаратом Ембокса та антитромбоцитарними лікарськими засобами, повинні продовжувати попередньо розпочате лікування НПЗЗ як супутню терапію лише в тому разі, якщо користь від його застосування перевищує ризик кровотечі.

Інші фактори ризику розвитку кровотеч

Лікарський засіб Ембокса, 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 з ГКС та ІХС/ЗПА, які мають:

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

Пацієнти з онкологічним захворюванням

Пацієнти зі злоякісними захворюваннями одночасно можуть мати підвищений ризик кровотечі та тромбозу. Індивідуальну користь антитромботичного лікування слід порівняти з ризиком кровотеч у пацієнтів з активним онкологічним захворюванням залежно від локалізації пухлини, протипухлинної терапії та стадії захворювання. Пухлини, розташовані у 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 тромбoproфілактики пацієнтам, які нещодавно перенесли транскатетерну заміну аортального клапана (ТЗАК). Безпеку та ефективність лікарського засобу Ембокса не вивчали у пацієнтів зі штучними серцевими клапанами, тому відсутні дані, які підтверджують, що лікарський засіб Ембокса забезпечує достатню антикоагуляцію у цієї групи пацієнтів. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Ембокса для лікування таких пацієнтів.

Пацієнти з антифосфоліпідним синдромом

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

Пацієнти з інсультом та/або ТІА в анамнезі

Пацієнти з гострим коронарним синдромом

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

Пацієнти з ішемічною хворобою серця / захворюванням периферичних артерій

Пацієнти з ішемічною хворобою серця / захворюванням периферичних артерій із геморагічним або лакунарним інсультом в анамнезі або з ішемічним нелакунарним інсультом перенесеним протягом останнього місяця, не досліджувалися (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнти після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки з приводу симптомного ЗПА з попереднім інсультом або ТІА не досліджувалися. Якщо пацієнт отримує подвійну антитромбоцитарну терапію, слід уникати застосування лікарського засобу Ембокса, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг.

Спинномозкова (епідуральна / спінальна) анестезія або пункція

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

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

Відсутній клінічний досвід застосування лікарського засобу Ембокса, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг і антитромбоцитарних лікарських засобів у таких ситуаціях. Слід припинити застосування інгібітора агрегації тромбоцитів згідно з інструкцією для медичного застосування відповідного лікарського засобу. Для зниження потенційного ризику кровотечі, асоційованої з одночасним застосуванням ривароксабану та спинномозковою (епідуральною / спінальною) анестезією або пункцією, необхідно брати до уваги фармакокінетичний профіль ривароксабану. Встановлення або видалення епідурального катетера або люмбальної пункції найкраще проводити, коли очікується слабкий антикоагулянтний ефект ривароксабану (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Однак точний час досягнення достатнього зниження антикоагулянтного ефекту у кожного пацієнта невідомий.

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

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

Застосування лікарського засобу Ембокса потрібно відновити якнайшвидше після інвазивної процедури або хірургічного втручання, як тільки досягнуто адекватного гемостазу та якщо застосування препарату дозволяє клінічна ситуація в цілому, що встановлено лікарем (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

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

Дерматологічні реакції

Серйозні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона / токсичний епідермальний некроліз та DRESS-синдром (реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами), у зв'язку з застосуванням ривароксабану зареєстровано у післяресстраційний 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 висипань (наприклад, генералізація, інтенсифікація та/або утворення пухирів) або будь-яких інших ознаках гіперчутливості у поєднанні з ураженням слизової оболонки слід припинити застосування ривароксабану.

Інформація про допоміжні речовини

Лікарський засіб Ембокса містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) / дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Жінки репродуктивного віку / контрацепція

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

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Ембокса 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 препарату Ембокса під час вагітності протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування ривароксабаном.

Годування груддю

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

Фертильність

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

Жінки репродуктивного віку / контрацепція

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

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

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

Спосіб застосування та дози

Дозування

Рекомендована доза 2,5 мг 2 рази на добу.

-Гострий коронарний синдром

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

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

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

-Ішемічна хвороба серця / захворювання периферичних артерій

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

У пацієнтів, які перенесли успішну процедуру реваскуляризації нижніх кінцівок (хірургічну або ендоваскулярну, включаючи гібридні процедури) з метою симптоматичного лікування ЗПА, не слід розпочинати терапію препаратом до стабілізації гемостазу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

-ГКС, ІХС/ЗПА

Однотимчасне застосування з антиагрегантною терапією

У пацієнтів із гострим тромботичним явищем або судинною процедурою та необхідністю проведення подвійної антиагрегантної терапії продовження застосування лікарського засобу Ембокса 2,5 мг 2 рази на добу слід оцінювати з урахуванням характеру явища чи процедури та режиму антиагрегантної терапії.

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Ембокса 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з подвійною антиагрегантною терапією були досліджені у пацієнтів:

- у комбінації з АСК та клопідогрелем / тиклопідином у пацієнтів з нещодавно перенесеним ГКС (див. розділ «Показання») та
- після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижніх кінцівок при ЗПА у комбінації з АСК та короткотривалим застосуванням клопідогрелю, якщо застосовно (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Пропуск прийому таблетки

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

Перехід з антагоністів вітаміну К (АВК) на ривароксабан

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

Перехід з ривароксабану на антагоністи вітаміну К (АВК)

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

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

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на ривароксабан

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

Перехід з ривароксабану на парентеральні антикоагулянти

Першу дозу парентерального антикоагулянту ввести тоді, коли потрібно було застосовувати наступну дозу ривароксабану.

Застосування особливим категоріям пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

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

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

Пацієнти з порушенням функції печінки

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

Пацієнти літнього віку

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

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

Маса тіла

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

Стать

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

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

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

Подрібнення таблетки

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

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

Діти

Ефективність та безпеку застосування лікарського засобу Ембокса, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг дітям не вивчали. Дані з цього приводу відсутні. Тому застосовувати лікарський засіб Ембокса, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг дітям (віком до 18 років) не рекомендується.

Передозування

Зафіксовані поодинокі випадки передозування до 1960 мг. У разі передозування пацієнта слід ретельно оглянути щодо таких ускладнень як кровотеча, або інших побічних реакцій (див. «Лікування кровотеч» нижче). Внаслідок обмеженої абсорбції при введенні препарату у дозах, що значно перевищують терапевтичні (50 мг або вище), очікується ефект насичення без подальшого зростання середнього рівня у плазмі крові.

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

Лікування кровотеч

При виникненні у пацієнта, який отримує ривароксабан, ускладнень у вигляді кровотечі слід відкласти прийом наступної дози ривароксабану або припинити лікування залежно від ситуації. Період напіввиведення ривароксабану становить приблизно 5–13 годин (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікування слід призначати індивідуально, залежно від інтенсивності та локалізації кровотечі. У разі потреби можна провести належне симптоматичне лікування, наприклад механічну компресію при інтенсивній кровотечі з носа, хірургічний гемостаз з процедурами контролю кровотечі, відновлення водно-електролітного балансу й гемодинамічну підтримку, переливання препаратів крові (еритроцитарної маси або свіжозамороженої плазми залежно від асоційованої анемії або коагулопатії) або тромбоцитів. Якщо після застосування зазначених вище заходів кровотеча не припинилась, слід розглянути можливість застосування специфічного нейтралізуючого засобу (андексанету альфа), інгібітора фактора Ха, який протидіє фармакологічним ефектам ривароксабану, або спеціальних прокоагулянтних препаратів, таких як концентрат протромбінового комплексу (КПК), концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК) або рекомбінантний фактор VIIa (rf VIIa).

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

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

Побічні реакції

Узагальнений профіль безпеки

Безпеку ривароксабану вивчали в 13 ключових дослідженнях III фази (див. таблицю 1).

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 1. Кількість пацієнтів, які брали участь у дослідженні, загальна добова доза та максимальна тривалість лікування дорослих та педіатричних пацієнтів протягом досліджень III фази

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

*Пацієнти, які отримали принаймні одну дозу ривароксабану

**3 дослідження VOYAGER PAD.

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

Таблиця 2. Частота розвитку кровотеч* та анемії у пацієнтів, які отримували ривароксабан протягом завершених досліджень III фази за участю дорослих та педіатричних пацієнтів

Показання	Будь-яка кровотеча	Анемія
Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів	6,8 % пацієнтів	5,9 % пацієнтів
Профілактика венозної тромбоемболії у соматичних пацієнтів	12,6 % пацієнтів	2,1 % пацієнтів

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

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

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

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

[#]З дослідження VOYAGER PAD.

Нижче наведено побічні реакції, що виникали при застосуванні ривароксабану у дорослих та педіатричних пацієнтів. Побічні реакції розподілені за класами систем органів (MedDRA) та частотою. Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100 - <1/10$); нечасті ($\geq 1/1\,000 - <1/100$); поодинокі ($\geq 1/10\,000 - <1/1\,000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); частота невідома (не може бути встановлена, за наявними даними).

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

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем: часто – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), нечасто – тромбоцитоз (включаючи збільшення кількості тромбоцитів)^A, тромбоцитопенія.

Порушення з боку імунної системи: нечасто – алергічна реакція, алергічний дерматит, ангіоневротичний та алергічний набряк; дуже рідко – анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок.

Порушення з боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль; нечасто – мозкові та внутрішньочерепні крововиливи, синкопальний стан.

Порушення з боку органів зору: часто – очний крововилив, (включаючи крововилив у кон'юнктиву).

Серцеві порушення: нечасто – тахікардія.

Судинні порушення: часто – артеріальна гіпотензія, гематома.

Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітини: часто – носова кровотеча, кровохаркання; дуже рідко – еозинофільна пневмонія.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: часто – кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор^A, діарея, блювання^A; нечасто – сухість у роті.

Гепатобіліарні порушення: часто – підвищення рівня трансаміназ; нечасто – печінкова недостатність, підвищення рівня білірубину, підвищення рівня лужної фосфатази крові^A, підвищення рівня гаммаглутаміл-трансферази (ГГТ)^A; поодинокі – жовтяниця, підвищення рівня кон'югованого білірубину (з або без одночасного підвищення рівня АЛТ), холестаз, гепатит (включаючи гепатоцелюлярне ушкодження).

Розлади з боку шкіри і підшкірної тканини: часто – свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіжу), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи; нечасто – кропив'янка; дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона / токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром.

Порушення з боку опорно-рухового апарату, сполучної і кісткової тканини: часто – біль у кінцівках^A; нечасто – гемартроз; поодинокі – крововиливи у м'язи; частота невідома – компартмент-синдром внаслідок кровотечі.

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів: часто – урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію^B), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові); частота невідома – ниркова недостатність / гостра ниркова недостатність внаслідок кровотечі, що спричинила гіперперфузію, пошкодження нирок, асоційоване із застосуванням антикоагулянта.

Системні порушення: часто – гарячка^A, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію); нечасто – погане самопочуття (включаючи нездужання); поодинокі – локалізований набряк^A.

Результати аналізів: нечасто – підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ)^A, підвищення рівня ліпази^A, підвищення рівня амілази^A.

Травми, отруєння, процедурні ускладнення: часто – постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани^A; поодинокі – судинна псевдоаневризма^C.

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

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

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

* Було застосовано заздалегідь визначений 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.

Інформація стосовно окремих побічних реакцій

З огляду на фармакологічний механізм дії ривароксабану, застосування лікарського засобу Ембокса може асоціюватися з підвищеним ризиком виникнення внутрішньої або відкритої кровотечі в будь-яких тканинах та органах, що може призводити до постгеморагічної анемії. Симптоми та ступінь тяжкості (включаючи летальні наслідки) залежать від локалізації та вираженості кровотечі та/або анемії (див. розділ «Передозування. Лікування кровотеч»). У ході клінічних досліджень кровотечі зі слизових оболонок (наприклад носові кровотечі, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи, включаючи аномальну вагінальну кровотечу або посилення менструальної кровотечі) та анемія виникала 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 ривароксабану повідомлялося про вторинні ускладнення, відомі як наслідок тяжкої кровотечі, такі як компартмент-синдром і ниркова недостатність внаслідок гіперперфузії, або пошкодження нирок, асоційоване із застосуванням антикоагулянта. Тому під час оцінки стану пацієнта, якому призначають антикоагулянти, слід зважувати ризик виникнення кровотечі.

Повідомлення про небажані побічні реакції

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

Термін придатності. 3 роки.

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

Умови зберігання

Не потребує особливих температурних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у блістері, по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

вул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польща

Дата останнього перегляду. 24.09.2026