

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
24.09.2026 № *1405*
Реєстраційне посвідчення
№ *UA/21401/01/03*
№ *UA/21401/01/04*

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РИВАРОКСІЯ
(RIVAROXIA®)

Склад:

діюча речовина: ривароксабан (rivaroxaban);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану або 20 мг ривароксабану;

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

плівкова оболонка: покривна суміш: гіпромелоза, тип 2910 15 cP, макрогол 4000, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172) – лише для 15 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті оболонкою, по 15 мг: від червонувато-оранжевого до коричнево-оранжевого кольору, круглі, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням 15 з одного боку таблетки;

таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг: від рожевого до темно-рожевого кольору, круглі, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням 20 з одного боку таблетки.

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

Фармакологічні властивості

Фармакокінетика

Механізм дії

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

Фармакодинамічні ефекти

При застосуванні людям спостерігається дозозалежне інгібування активності фактора Ха. При використанні тесту Neoplastin ривароксабан виявляє дозозалежний вплив на протромбіновий час (ПЧ), що достовірно корелює з концентрацією у плазмі крові ($r = 0,98$). При використанні інших тестів/наборів результати будуть іншими. Показання приладу потрібно знімати у секундах, оскільки міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) відкаліброване та провалідоване тільки для кумаринів і його не можна застосовувати для інших антикоагулянтів.

У пацієнтів, які застосовують ривароксабан для лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактики рецидивів ТГВ і ТЕЛА, 5/95 процентилів

для протромбіну (Neoplastin) через 2–4 години після прийому таблетки (тобто під час досягнення максимального ефекту) коливаються від 17 с до 32 с для таблеток по 15 мг 2 рази на добу або від 15 до 30 с – для таблеток по 20 мг 1 раз на добу відповідно. При мінімальній концентрації (C_{min}) ривароксабану (через 8–16 годин після прийому таблетки) 5/95 процентилів на тлі дози 15 мг ривароксабану 2 рази на добу коливаються від 14 с до 24 с, а для дози 20 мг ривароксабану 1 раз на добу (через 18–30 годин після прийому таблетки) – від 13 с до 20 с.

У пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які застосовують ривароксабан для профілактики інсульту і системної емболії, 5/95 процентилів для протромбіну (Neoplastin) через 1–4 години після прийому таблетки (тобто під час досягнення максимального ефекту) коливаються від 14 с до 40 с у пацієнтів, які застосовували ривароксабан по 20 мг 1 раз на добу, або від 10 с до 50 с у пацієнтів з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості, які застосовували ривароксабан по 15 мг 1 раз на добу. При C_{min} (через 16–36 годин після прийому таблетки) 5/95 процентилів у пацієнтів, які застосовують лікарський засіб у дозі 20 мг 1 раз на добу, коливаються від 12 с до 26 с, у хворих із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості, які застосовують лікарський засіб у дозі 15 мг 1 раз на добу – від 12 с до 26 с.

У процесі клініко-фармакологічного дослідження з вивчення пригнічення фармакодинаміки ривароксабану у здорових дорослих добровольців ($n=22$) проводилась оцінка впливу одноразових доз (50 МО/кг) концентратів протромбінового комплексу (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 спостерігалось зниження середніх значень ПЧ (Neoplastin) приблизно на 1,0 с за 30 хвилин, а на тлі РСС із чотирьох факторів такі значення знизилися приблизно на 3,5 с. Натомість РСС із трьох факторів мав потужніший та швидший загальний вплив на пригнічення змін в утворенні ендогенного тромбіну, ніж РСС із чотирьох факторів (див. розділ «Передозування»).

Також ривароксабан дозозалежно підвищує активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і результат НерТест; однак ці параметри не рекомендується використовувати для оцінки фармакодинамічних ефектів ривароксабану. У період лікування ривароксабаном проводити моніторинг параметрів згортання крові не потрібно. Проте у разі клінічної необхідності рівень ривароксабану може бути виміряний за допомогою каліброваних кількісних тестів на антифактор Ха (див. розділ «Фармакокінетика»).

Педіатричні пацієнти

ПЧ (при використанні тесту Neoplastin), РСС та антифактор Ха тест (калібрований кількісний) показують тісну кореляцію з концентрацією ривароксабану в плазмі крові у дітей. Кореляція між анти-Ха і концентрацією в плазмі крові є лінійною з нахилом, близьким до 1. Можуть виникати окремі розбіжності з вищими або нижчими значеннями анти-Ха порівняно з відповідною концентрацією в плазмі крові. Немає необхідності в рутинному моніторингу параметрів згортання крові під час клінічного лікування ривароксабаном. Однак, якщо є клінічні показання, концентрацію ривароксабану можна виміряти за допомогою каліброваних кількісних анти-фактор Ха тестів у мкг/л (див. таблицю 10 у розділі «Фармакокінетика» для діапазонів спостережуваної концентрації ривароксабану в плазмі крові у дітей). Нижню межу кількісного визначення необхідно враховувати, коли анти-Ха тест використовується для кількісної оцінки концентрації ривароксабану в плазмі крові у дітей. Порогових показників ефективності чи безпеки не встановлено.

Клінічна ефективність і безпека

Профілактика інсульту та системної емболії при неклапанній фібриляції передсердь

Клінічна програма досліджень ривароксабану була розроблена з метою демонстрації ефективності застосування ривароксабану для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь.

У базовому подвійному сліпому дослідженні ROCKET AF взяли участь 14 264 пацієнти, частина з яких застосовувала ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу (пацієнти з кліренсом креатиніну 30–49 мл/хв – 15 мг 1 раз на добу), інша частина – варфарин із титруванням до цільового рівня МНВ 2,5 (терапевтичний діапазон 2,0–3,0). Середня тривалість лікування становила 19 місяців, а

найдовша тривалість лікування – до 41 місяця. 34,9 % пацієнтів отримували супутню терапію ацетилсаліциловою кислотою (АСК) і 11,4 % приймали антиаритмічні засоби III класу, у тому числі аміодарон.

Ривароксабан не поступається варфарину за ефективністю у первинній сукупній кінцевій точці (інсульт і системна емболія за межами центральної нервової системи (ЦНС)). Серед пацієнтів, які отримували лікування згідно з протоколом у період прийому препаратів, 188 первинних випадків інсульту та системної емболії (1,71 % на рік) розвинулися у разі застосування ривароксабану та 241 (2,16 % на рік) – у разі застосування варфарину (відношення ризиків (ВР) = 0,79; 95 % довірчий інтервал (ДІ), 0,66–0,96; $P < 0,001$ за показником «не поступається»). Серед усіх пацієнтів первинні явища визначалися у 269 пацієнтів, які застосовували ривароксабан (2,12 % на рік), та 306 пацієнтів, які застосовували варфарин (2,42 % на рік) (ВР 0,88; 95 % ДІ, 0,74–1,03; $P < 0,001$ за показником «не поступається»; $p = 0,117$ за показником «перевершує»). Результати за вторинними кінцевими точками, що досліджувалися в ієрархічному порядку під час ІТТ аналізу, наведено в таблиці 1.

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

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

Таблиця 1

Показники ефективності за результатами дослідження фази III ROCKET AF

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

	(1,02)	(1,11)	(0,72–1,16), 0,464
--	--------	--------	-----------------------

Таблиця 2

Показники безпеки за результатами дослідження фази III ROCKET AF

Популяція дослідження	Пацієнти з неклапанною фібриляцією передсердь ^{a)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 мг 1 раз на добу (для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю – 15 мг 1 раз на добу) Частота випадків (на 100 пацієнтороків)	Варфарин, титрований до цільового значення МНВ 2,5 (терапевтичний діапазон 2,0–3,0) Частота випадків (на 100 пацієнтороків)	Відношення ризиків (95 % ДІ), р-значення
Масивні та немасивні клінічно значущі кровотечі	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11), 0,442
Масивні кровотечі	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20), 0,576
Летальні випадки внаслідок кровотечі*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79), 0,003
Крововилив у критичний орган*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91), 0,007
Внутрішньочерепний крововилив*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93), 0,019
Зниження рівня гемоглобіну*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44), 0,019
Гемотрансфузія 2 або більше одиниць еритроцитарної маси чи цільної крові*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55), 0,044
Немасивна клінічно значуща кровотеча	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13), 0,345
Летальні випадки з будь- яких причин	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02), 0,073

^{a)} Популяція з вивчення безпеки (під час лікування).

* Умовно значуще явище.

Додатково до дослідження фази III ROCKET AF було проведено проспективне неконтрольоване післяресстраційне неінтервенційне відкрите когортне дослідження (XANTUS) із централізованою оцінкою кінцевих точок, включаючи тромбоемболічні випадки та серйозні кровотечі. Для вивчення клінічної практики попередження інсульту та системної емболії поза межами ЦНС у дослідження було включено 6704 пацієнти з неклапанною фібриляцією передсердь. У дослідженні XANTUS середній бал за шкалою оцінки ризику інсульту (CHADS₂) становив 1,9, середній бал за шкалою оцінки ризику кровотеч (HAS-BLED) становив 2,0, тоді як у дослідженні ROCKET AF середні бали за CHADS₂ та HAS-BLED становили відповідно 3,5 та 2,8. Серйозні кровотечі у дослідженні XANTUS спостерігалися у 2,1 випадку на 100 пацієнтороків. Летальні кровотечі спостерігалися у 0,2 випадку на 100 пацієнтороків та внутрішньочерепні кровотечі – у 0,4 випадку на 100 пацієнтороків. Інсульт або системна емболія (ЦНС) була зафіксована у 0,8 випадку на 100 пацієнтороків. Такі спостереження у клінічній практиці відповідають встановленому профілю безпеки для даного показання.

У післяресстраційному неінтервенційному дослідженні за участі понад 162000 пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь із чотирьох країн ривароксабан призначали для

профілактики інсульту та системної емболії. Частота випадків ішемічного інсульту становила 0,70 (95 % ДІ 0,44–1,13) на 100 пацієнтороків. Кровотечі, що призвели до госпіталізації, виникали з частотою 0,43 (95 % ДІ 0,31–0,59) випадку на 100 пацієнтороків для внутрішньочерепної кровотечі, 1,04 (95 % ДІ 0,65–1,66) для шлунково-кишкової кровотечі, 0,41 (95 % ДІ 0,31–0,53) для уrogenітальної кровотечі та 0,40 (95 % ДІ 0,25–0,65) для інших кровотеч.

Пацієнти, які проходять процедуру кардіоверсії

Проводилося проспективне рандомізоване відкрите багатоцентрове пошукове дослідження з маскуванням критеріїв оцінки (X-VERT), в якому взяли участь 1504 пацієнти (що раніше лікувалися пероральними антикоагулянтами або не отримували в минулому такої терапії) з неклапанною фібриляцією передсердь та запланованою процедурою кардіоверсії, в якому порівнювалась ефективність ривароксабану та скоригованої дози антагоніста вітаміну К (рандомізація у співвідношенні 2:1) для попередження серцево-судинних ускладнень.

Застосовувалась кардіоверсія під контролем черезстраховідної ехокардіографії (ЧСЕхо-КГ)

(1–5 днів попереднього лікування) або традиційна кардіоверсія (щонайменше три тижні попереднього лікування). Настання первинної кінцевої точки ефективності (комбінація інсульту, транзиторної ішемічної атаки (ТІА), системної емболії за межами ЦНС, інфаркту міокарда та смерті внаслідок серцево-судинної патології) зафіксовано у 5 (0,5 %) пацієнтів із групи, що застосовувала ривароксабан (n = 978), та у 5 (1,0 %) пацієнтів з групи, що лікувалась антагоністом вітаміну К (n = 492; ВР = 0,50; 95 % ДІ 0,15–1,73; модифікована популяція пацієнтів, яким було призначене лікування). Явища первинної точки безпеки (масивні кровотечі) спостерігались у 6 (0,6 %) і 4 (0,8 %) пацієнтів, відповідно, в групах лікування ривароксабаном (n=988) та антагоністом вітаміну К (n=499) (ВР 0,76; 95 % ДІ 0,21–2,67; вибірка для оцінки безпеки). У цьому пошуковому дослідженні при проведенні кардіоверсії ефективність та безпека виявилися співставними у групах лікування ривароксабаном і антагоністами вітаміну К.

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

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

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

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

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

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактика їх рецидивів

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

У 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 трьох тижнів терапії для лікування ТГВ застосовувався ривароксабан у дозі 15 мг 2 рази на добу. Після закінчення цього періоду пацієнти застосовували 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.

Як первинну терапію гострої ТЕЛА застосовували ривароксабан у дозі 15 мг 2 рази на добу протягом трьох тижнів. Далі лікування продовжувалось ривароксабаном у дозі 20 мг 1 раз на добу. В обох дослідженнях, EINSTEIN DVT та EINSTEIN PE, порівняльні режими лікування склалися з терапії еноксапарином протягом принаймні 5 днів у комбінації з антагоністом вітаміну К 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, що завершили 6- або 12-місячний курс терапії венозної тромбоемболії (ВТЕ), залежно від клінічної оцінки лікаря. Ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу порівнювався з плацебо.

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

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

У дослідженні EINSTEIN CHOICE вивчалися 3396 пацієнтів із підтвердженим симптомним ТГВ та/або ТЕЛА з метою профілактики летальної ТЕЛА або нелетального симптомного повторного виникнення ТГВ або ТЕЛА, які завершили курс антикоагулянтної терапії тривалістю 6–12 місяців. Пацієнти з показанням для тривалої антикоагулянтної терапії у терапевтичних дозах були виключені із дослідження. Тривалість лікування становила до 12 місяців залежно від індивідуальної дати рандомізації (медіана: 351 день). Ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу та у дозі 10 мг 1 раз на добу порівнювали із 100 мг 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 3) ривароксабан продемонстрував не меншу ефективність, ніж еноксапарин/антагоніст вітаміну К за первинним показником ефективності ($p < 0,0001$) (за показником «не поступається»); $BP = 0,680$ (0,443–1,042), $p = 0,076$ (за показником «перевершує»). Співвідношення ризиків за попередньо заданою чистою клінічною користю (первинний показник ефективності плюс масивні кровотечі) становило 0,67 [(95 % ДІ 0,47–0,95),

номінальне значення $p=0,024$] на користь ривароксабану. Значення МНВ знаходилися в межах терапевтичного діапазону в середньому 60,3 % часу при середній тривалості лікування 189 днів та 55,4 %, 60,1 % і 62,8 % часу в групах із запланованою тривалістю лікування 3, 6 і 12 місяців відповідно. 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 терциля відповідно до центру співвідношення ризиків у разі прийому ривароксабану порівняно з варфарином становило 0,69 (95 % ДІ 0,35–1,35). Частота виникнення випадків основного показника безпеки (масивні або клінічно значущі немасивні кровотечі) та вторинного показника безпеки (масивні кровотечі) була однаковою в обох терапевтичних групах.

Таблиця 3

Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN DVT

Популяція дослідження	3449 пацієнтів із симптомним гострим тромбозом глибоких вен	
Терапевтичні дози та тривалість	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 або 12 місяців (N = 1731)	Еноксапарин/антагоніст вітаміну К ^{б)} 3, 6 або 12 місяців (N = 1718)
Симптомна рецидивуюча ВТЕ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Симптомна рецидивуюча ТЕЛА	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Симптомний рецидивуючий ТГВ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Симптомні ТЕЛА і ТГВ	1 (0,1 %)	0
Летальна ТЕЛА/смертельні випадки, коли наявність ТЕЛА не можна виключити	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Масивна або клінічно значуща немасивна кровотеча	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Масивні кровотечі	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

^{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); BP = 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ («перевершує»).

У дослідженні EINSTEIN PE (див. таблицю 4) ривароксабан продемонстрував не меншу ефективність, ніж еноксапарин/АВК за первинним показником ефективності ($p = 0,0026$ (показник «не поступається»); BP = 1,123 (0,749–1,684)). Співвідношення ризиків за попередньо заданою чистою клінічною користю (первинний показник ефективності плюс масивні кровотечі) становило 0,849 [(95 % ДІ: 0,633–1,139), номінальне значення $p = 0,0275$]. Значення МНВ знаходилися 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 еноксапарином/ АВК, не зафіксовано чіткої залежності між рівнем середнього ПТД у 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 терциля відповідно до центру, співвідношення ризиків у разі прийому ривароксабану порівняно з варфарином становило 0,642 (95 % ДІ: 0,277–1,484).

Частота виникнення випадків основного показника безпеки (масивні або клінічно значущі немасивні кровотечі) була дещо нижчою в групі, що лікувалась ривароксабаном (10,3 % (249/2412)), ніж у групі, що отримувала еноксапарин/ АВК [11,4 % (274/2405)]. Частота випадків вторинного показника безпеки (масивні кровотечі) була нижчою в групі, що лікувалась ривароксабаном [1,1 % (26/2412)], ніж у групі еноксапарину/ АВК [2,2 % (52/2405)] з BP = 0,493 (95 % ДІ: 0,308–0,789).

Таблиця 4

Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN PE

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

^{a)} Ривароксабан 15 мг 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); BP = 1,123 (0,749–1,684).

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

Таблиця 5

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

Популяція дослідження	8 281 пацієнт із гострим симптомним ТГВ або ТЕЛА	
Терапевтичні дози та тривалість	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 або 12 місяців (N = 4150)	Еноксапарин/ антагоніст вітаміну К ^{b)} 3, 6 або 12 місяців (N = 4131)
Симптомна рецидивуюча ВТЕ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Симптомна рецидивуюча ТЕЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Симптомний рецидивуючий ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Симптомні ТЕЛА і ТГВ	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Летальна ТЕЛА/смертельні	15	13

випадки, коли наявність ТЕЛА не можна виключити	(0,4 %)	(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); BP = 0,886 (0,661–1,186).

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

У дослідженні EINSTEIN Extension (див. таблицю 6) ривароксабан продемонстрував перевагу над плацебо щодо первинних та вторинних показників ефективності. Частота явищ головного показника безпеки (масивні кровотечі) у пацієнтів, які застосовували ривароксабан по 20 мг 1 раз на добу, була кількісно незначно вищою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Частота виникнення явищ вторинного показника безпеки (масивні або клінічно значущі немасивні кровотечі) була вищою у пацієнтів, які застосовували ривароксабан по 20 мг на добу, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.

Таблиця 6

Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN Extension

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

^{a)} Ривароксабан 20 мг 1 раз на добу.

* $p < 0,0001$ («перевершує»); BP = 0,185 (0,087–0,393).

У дослідженні EINSTEN CHOICE (див. таблицю 7) 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 7

Показники ефективності та безпеки за даними дослідження фази III EINSTEIN CHOICE

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

* $p < 0,0001$ («перевершує») ривароксабан 20 мг 1 раз на добу порівняно з АСК 100 мг 1 раз на добу; BP = 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; BP = 0,26 (0,14–0,47).

+ Ривароксабан 20 мг 1 раз на добу порівняно з АСК 100 мг 1 раз на добу; BP = 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; BP = 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 застосовано 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, рецидивуючої ВТЕ та летальних випадків з усіх причин становлять відповідно 0,77 (95 % ДІ 0,40–1,50), 0,91 (95 % ДІ 0,54–1,54) та 0,51 (95 % ДІ 0,24–1,07). Ці результати у клінічній практиці відповідають встановленому профілю безпеки для даного показання.

У післяреєстраційному неінтервенційному дослідженні за участі понад 40000 пацієнтів без онкологічних захворювань в анамнезі з чотирьох країн ривароксабан призначали для лікування або профілактики ТГВ і ТЕЛА. Частота випадків на 100 пацієнтороків для симптомних / клінічно виражених ВТЕ / тромбоемболічних випадків, 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 0,31 (95 % ДІ 0,23–0,42) на 100 пацієнтороків для внутрішньочерепної кровотечі, 0,89 (95 % ДІ 0,67–1,17) – для шлунково-кишкової кровотечі, 0,44 (95 % ДІ 0,26–0,74) для урогенітальної кровотечі та 0,41 (95 % ДІ 0,31–0,54) – для інших кровотеч.

Лікування ТГВ та профілактика рецидивів ТГВ у педіатричних пацієнтів

Загалом 727 дітей із підтвердженою гострою ВТЕ, з яких 528 застосовували ривароксабан, були досліджені в 6 відкритих багатоцентрових педіатричних дослідженнях. Дозування з урахуванням маси тіла у пацієнтів від народження до 18 років призводило до експозиції ривароксабану, подібної до тієї, що спостерігалася у дорослих пацієнтів з ТГВ, які застосовували ривароксабан у дозі 20 мг 1 раз на добу, як підтверджено в дослідженні фази III (див. розділ «Фармакокінетика»). Дослідження фази III EINSTEIN Junior – це рандомізоване, активно-контрольоване відкрите багатоцентрове клінічне дослідження за участю 500 пацієнтів педіатричної групи (віком від народження до < 18 років) із підтвердженою гострою ВТЕ. Було включено 276 дітей віком від 12 до < 18 років, 101 дитина віком від 6 до < 12 років, 69 дітей віком від 2 до < 6 років та 54 дитини віком < 2 років.

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

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

Пацієнти отримували початкове лікування терапевтичними дозами НФГ, НМГ або фондапаринуксу протягом щонайменше 5 днів і були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання або ривароксабану в дозуванні, відповідному до маси тіла, або до групи порівняння (отримували гепарини, АВК) протягом 3 місяців основного періоду лікування у дослідженні (протягом 1 місяця для дітей < 2 років з ЦВК-ВТЕ). Наприкінці основного періоду лікування у дослідженні діагностичне візуалізаційне обстеження, яке робили при включенні пацієнта в дослідження, повторювали, якщо це було клінічно можливо. Досліджувану терапію можна було припинити на цьому етапі або на розсуд дослідника продовжити на термін до 12 місяців (для дітей < 2 років із ЦВК-ВТЕ – до 3 місяців).

Основним показником ефективності був випадок симптомного рецидиву ВТЕ. Основним показником безпеки була сукупність випадків великої кровотечі та клінічно значущої невеликої кровотечі (КЗНВК). Усі результати щодо ефективності та безпеки були централізовано оцінені незалежним комітетом, який не призначав лікування. Результати щодо ефективності та безпеки показані в таблицях 8 і 9 нижче.

Повторні ВТЕ виникли у групі ривароксабану у 4 із 335 пацієнтів та у групі порівняння у 5 із 165 пацієнтів. Сукупність випадків великої кровотечі та КЗНВК була зареєстрована у 10 із 329 пацієнтів (3 %), які застосовували ривароксабан, та у 3 із 162 пацієнтів (1,9 %), які застосовували препарат порівняння. Випадки, що складають показник чистої клінічної користі (сукупність випадків симптомного рецидиву ВТЕ та серйозної кровотечі), зареєстровано у групі ривароксабану у 4 із 335 пацієнтів та у 7 із 165 пацієнтів у групі порівняння. Ступінь реканалізації

тромбу, що класифікований як «нормалізація» при повторній візуалізації спостерігався у 128 із 335 пацієнтів, які застосовували ривароксабан, та у 43 із 165 пацієнтів – у групі порівняння. Ці результати були в цілому подібними серед вікових груп. У групі ривароксабану було 119 (36,2 %) дітей із будь-якими кровотечами, що виникли під час лікування, і 45 (27,8 %) дітей – у групі порівняння.

Таблиця 8

Результати ефективності в кінці основного періоду лікування

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

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

Таблиця 9

Результати безпеки в кінці основного періоду лікування

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

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

Профіль ефективності та безпеки ривароксабану був значною мірою подібним між педіатричною популяцією з ВТЕ та дорослою популяцією з ТГВ/ТЕЛА, однак частка пацієнтів із будь-якою кровотечею була вищою у педіатричній популяції ВТЕ порівняно з дорослою популяцією ТГВ/ТЕ. Пацієнти з високим ризиком потрібного позитивного антифосфоліпідного синдрому (АФС)
Ривароксабан було порівняно із варфарином у пацієнтів з тромбозом в анамнезі з діагностованим АФС з високим ризиком тромбоемболічних випадків (позитивні результати для всіх трьох антифосфоліпідних антитіл: вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла, анти-бета-2-

глікопротеїн I антитіла) у рандомізованому відкритому мультицентровому, спонсорованому дослідниками клінічному випробуванні із «засліпленою» оцінкою кінцевої точки. Дослідження було припинено достроково після включення 120 пацієнтів внаслідок зростання частоти тромбоемболічних випадків 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 – у групу застосування варфарину (МНВ 2,0–3,0). Тромботичні випадки були зафіксовані у 12 % пацієнтів, рандомізованих у групу застосування ривароксабану (4 ішемічних інсульти та 3 інфаркти міокарда). Не було зареєстровано тромбоемболічних випадків у пацієнтів, рандомізованих у групу застосування варфарину. Великі кровотечі спостерігалися у 4 пацієнтів (7 %) групи ривароксабану та у 2 пацієнтів (3 %) групи варфарину.

Застосування дітям

Європейська медична агенція відмовилась 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 випадків. Для ознайомлення з інформацією про застосування лікарського засобу Ривароксія дітям див. розділ «Діти».

Фармакокінетика

Всмоктування

Наступна інформація основана на даних, отриманих у дорослих.

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

Абсолютна біодоступність ривароксабану після застосування дози висока і становить 80–100 % для таблеток по 2,5 мг та 10 мг, незалежно від вживання їжі. Вживання їжі не впливає на показники AUC (площа під кривою залежності «концентрація – час») або $C_{\max}$ ривароксабану в дозі 2,5 мг та 10 мг.

При прийомі натще у зв'язку зі зниженням всмоктування для таблеток ривароксабану по 20 мг була визначена біодоступність 66 %. При застосуванні ривароксабану по 20 мг разом з їжею було встановлено, що середній показник AUC збільшується на 39 %, порівняно з прийомом таблеток натще, що вказує на майже повне всмоктування і високу біодоступність при пероральному прийомі. Ривароксабан по 15 мг і 20 мг слід приймати під час вживання їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика ривароксабану наближається до лінійної при застосуванні у дозах до 15 мг 1 раз на добу натще. При прийомі під час вживання їжі фармакокінетика таблеток ривароксабану 15 мг і 20 мг є пропорційно залежною від дози. При застосуванні вищих доз абсорбція ривароксабану обмежується параметрами розчинності, при цьому на тлі вищих доз відзначається зниження біодоступності та ступеня всмоктування.

Фармакокінетика ривароксабану характеризується помірною мінливістю; індивідуальна варіабельність (варіаційний коефіцієнт) становить від 30 % до 40 %.

Всмоктування ривароксабану залежить від місця вивільнення лікарського засобу у шлунково-кишковому тракті. Відзначається зниження AUC і $C_{\max}$ на 29 % і 56 % відповідно при застосуванні гранулята ривароксабану, з вивільненням діючої речовини у проксимальному відділі тонкого кишечника порівняно з таблетованою формою. Експозиція зменшується ще більше при вивільненні діючої речовини у дистальному відділі тонкого кишечника чи висхідній частині ободової кишки. Необхідно уникати введення ривароксабану дистальніше шлунка, оскільки це може призвести до зниження всмоктування та відповідного впливу на експозицію.

Біодоступність (AUC і $C_{\max}$) у разі застосування ривароксабану 20 мг перорально у вигляді подрібненої таблетки, змішаної з яблучним пюре або водою, введеної через шлунковий зонд одразу після вживання рідкої їжі, та у разі прийому цілої таблетки була порівнянною. Враховуючи передбачуваний дозопропорційний фармакокінетичний профіль ривароксабану, результати даного дослідження з біодоступності, ймовірно, можуть стосуватися і нижчих доз ривароксабану.

Педіатричні пацієнти

Діти отримували таблетку ривароксабану або суспензію для перорального застосування під час або безпосередньо після годування або вживання їжі та з типовою порцією рідини для забезпечення надійного дозування дітям. Як і у дорослих, ривароксабан легко всмоктується після перорального прийому у вигляді таблеток або гранул для приготування суспензії для перорального застосування у дітей. Різниця у швидкості всмоктування або в ступені всмоктування між таблеткою та гранулами для приготування суспензії для перорального застосування не спостерігалася. Немає даних про фармакокінетику після внутрішньовенного введення дітям, тому абсолютна біодоступність ривароксабану у дітей невідома. Було виявлено зниження відносної біодоступності при збільшенні доз (у мг/кг маси тіла), що свідчить про обмеження всмоктування при вищих дозах, навіть при одночасному прийомі з їжею.

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

Розподіл

Зв'язування з білками плазми крові у дорослих є високим і становить приблизно 92–95 %, при цьому основним зв'язуючим компонентом є сироватковий альбумін. Об'єм розподілу – помірний, показник V_{ss} (об'єм розподілу в рівноважному стані) становить майже 50 л.

Педіатричні пацієнти

Немає даних щодо зв'язування ривароксабану з білками плазми крові, характерного для дітей. Немає даних про фармакокінетику після внутрішньовенного введення ривароксабану дітям. V_{ss} , оцінений за допомогою популяційного моделювання фармакокінетики у дітей (діапазон віку від 0 до < 18 років) після перорального застосування ривароксабану, залежить від маси тіла і може бути описано алометричною функцією, із середнім значенням 113 л для пацієнта з масою тіла 82,8 кг.

Метаболізм і виведення з організму

У дорослих майже 2/3 прийнятої дози ривароксабану метаболізується з наступним виведенням половини метаболітів нирками, а іншої половини – з калом. Решта (1/3) прийнятої дози виводиться безпосередньо нирками у вигляді незміненої діючої речовини із сечею, переважно шляхом активної ниркової секреції.

Метаболізм ривароксабану забезпечується ізоферментами CYP3A4, CYP2J2 та незалежними від системи цитохрому CYP механізмами. Основними ділянками біотрансформації є морфолінова група, що зазнає окисного розкладання, та амідні групи, які підлягають гідролізу. Виходячи з отриманих *in vitro* даних, ривароксабан є субстратом транспортних білків Р-глікопротеїну (P-gp) та білка резистентності до раку молочної залози (Bcrp).

Найважливішою сполукою в плазмі крові людини є незмінений ривароксабан, при цьому значні або активні циркулюючі метаболіти не виявлені. Ривароксабан, системний кліренс якого становить приблизно 10 л/год, може бути віднесений до лікарських засобів з низьким рівнем кліренсу. Після внутрішньовенного введення дози 1 мг період напіввиведення становить приблизно 4,5 години. При пероральному застосуванні виведення обмежується швидкістю абсорбції. При виведенні ривароксабану з плазми крові термінальний період напіввиведення становить від 5 до 9 годин у молодих пацієнтів та від 11 до 13 годин у осіб літнього віку.

Педіатричні пацієнти

Дані щодо метаболізму, характерного для дітей, відсутні. Немає даних про фармакокінетику після внутрішньовенного введення ривароксабану дітям. Кліренс, оцінений за допомогою популяційного моделювання фармакокінетики у дітей (діапазон віку від 0 до < 18 років) після перорального застосування ривароксабану, залежить від маси тіла і може бути описано за допомогою алометричної функції, із середнім показником 8 л/годину для пацієнта з масою тіла 82,8 кг. Середнє геометричне значення періодів напіввиведення ($t_{1/2}$), оцінене за допомогою популяційного моделювання фармакокінетики, зменшується зі зменшенням віку і становить від 4,2 години у підлітків до приблизно 3 годин у дітей віком від 2 до 12 років, до 1,9 та 1,6 години у дітей віком 0,5–< 2 років і менше 0,5 року відповідно.

Особливі групи пацієнтів

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

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

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку 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 унаслідок зниженого загального та ниркового кліренсу. Немає потреби в корекції дози.

Різні вагові категорії. У дорослих занадто мала або велика маса тіла (менше 50 кг і більше 120 кг) лише незначною мірою впливає на концентрацію ривароксабану у плазмі крові (менше 25 %). Немає потреби в корекції дози.

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

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

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

Печінкова недостатність. У дорослих хворих на цироз печінки з легкою печінковою недостатністю (клас А за класифікацією Чайлда – П'ю) фармакокінетика ривароксабану лише незначно відрізнялася від відповідних показників (у середньому 1,2-разове збільшення AUC ривароксабану) у контрольній групі здорових добровольців. У хворих на цироз печінки із 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 підвищувалася у 2,6 раза. У цих пацієнтів також зареєстровано зниження виведення ривароксабану із сечею, подібне до того, що характерне для пацієнтів з нирковою недостатністю помірного ступеня. Немає даних щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки.

Пригнічення активності фактора Ха було виражене сильніше (2,6-кратне розходження) у пацієнтів із порушенням функції печінки середньої тяжкості, ніж у здорових добровольців; ПЧ також (2,1-кратно) подовжувався. Пацієнти із порушенням функції печінки середньої тяжкості були більш чутливими до ривароксабану, що призводило до більш крутої кривої залежності ФК/ФД між концентрацією та ПЧ.

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

Відсутні клінічні дані щодо дітей із порушеннями функції печінки.

Ниркова недостатність. У дорослих відзначалося збільшення експозиції ривароксабану, яке обернено пропорційно корелює зі зниженням функції нирок, що визначали за кліренсом креатиніну. В осіб із порушенням функції нирок легкого (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв), середнього (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) або тяжкого (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв) ступеня концентрація ривароксабану у плазмі крові (AUC) була в 1,4, 1,5 та 1,6 раза більша порівняно з такою у здорових добровольців. Відповідно спостерігалось збільшення фармакодинамічних ефектів. В осіб із порушенням функції нирок легкого, середнього або тяжкого ступеня загальне пригнічення активності фактора Ха було відповідно в 1,5, 1,9 та 2 рази більшим порівняно з таким у здорових добровольців; ПЧ подібним чином зростало у 1,3, 2,2 та 2,4 рази відповідно. Дані щодо пацієнтів із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв відсутні.

З огляду на високе зв'язування з білками плазми крові очікується, що ривароксабан не виводиться з організму шляхом діалізу.

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

Відсутні клінічні дані щодо застосування лікарського засобу Ривароксія дітям віком від 1 року з

нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 50 мл/хв/1,73 м²).

Фармакокінетичні дані, зафіксовані в пацієнтів. У пацієнтів, які застосовують ривароксабан для профілактики ТГВ у дозі 20 мг 1 раз на добу, середній геометричний показник концентрації (інтервал прогнозування – 90 %) через 2–4 години та майже через 24 години після застосування (час, що приблизно відображає досягнення максимальної та мінімальної концентрації у проміжках між прийомами доз) становив 215 (22–535) і 32 (6–239) мкг/л відповідно.

У педіатричних пацієнтів з гострою ВТЕ, які застосовують ривароксабан (у дозі, відкоригованій за масою тіла, що призводить до експозиції, подібної до експозиції у дорослих пацієнтів з ТГВ, які отримують дозу 20 мг 1 раз на добу), середні геометричні концентрації (90 % інтервал) у час відбору зразків, який приблизно відображає досягнення максимальної та мінімальної концентрації у проміжках між прийомами доз, узагальнено в таблиці 10.

Таблиця 10

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

Інтервали часу								
1 раз на добу	N	12–< 18 років	N	6–< 12 років				
2,5–4 години після	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 години після	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
2 рази на добу	N	6–< 12 років	N	2–< 6 років	N	0,5–< 2 роки		
2,5–4 години після	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	н.р.		
10–16 годин після	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (н.р.- н.р.)		
3 рази на добу	N	2–< 6 років	N	народження–< 2 роки	N	0,5–< 2 роки	N	народження–< 0,5 року
0,5–3 години після	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 годин після	5	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	12	21,4 (10,5–65,6)	11	16,1 (1,03–33,6)

н.р. = не розраховано

Значення нижче нижньої межі кількісного визначення (НМКВ) були замінені на ½ НМКВ для розрахунку статистики (НМКВ = 0,5 мкг/л).

Фармакокінетичні / фармакодинамічні (ФК/ФД) взаємозв'язки. Оцінка ФК/ФД взаємозв'язку між концентрацією ривароксабану в плазмі крові та деякими фармакодинамічними кінцевими точками (пригнічення фактора Ха, ПЧ, АЧТЧ, HepTest) проводилась на тлі застосування великого діапазону доз (5–30 мг 2 рази на добу). Взаємозв'язок між концентрацією ривароксабану та активністю фактора Ха найкраще визначається за допомогою моделі E_{max}. Щодо ПЧ відомо, що найбільш достовірні дані отримують шляхом застосування лінійної моделі перетинання відрізків. Залежно від різних реагентів для визначення ПЧ, кутовий коефіцієнт може мати суттєво відмінні значення. При застосуванні реагенту Neoplastin для вимірювання ПЧ, вихідний ПЧ становив 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.

Дитячий вік. Ефективність та безпека застосування лікарського засобу при показанні для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь у дітей віком до 18 років не вивчалися.

Доклінічні дані з безпеки

Існуючі доклінічні дані, отримані в процесі традиційних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності одноразової дози, фототоксичності, генотоксичності, канцерогенного потенціалу та

репродуктивної токсичності вказують на відсутність будь-яких специфічних ризиків для людини. У дослідженнях токсичності багаторазових доз спостерігались ефекти, пов'язані, головним чином, з надмірно вираженою фармакодинамічною дією ривароксабану. Не зареєстровано впливу на фертильність у самиць та самців щурів. У ході досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність, пов'язану з фармакологічним механізмом дії ривароксабану (геморагічні ускладнення).

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

Клінічні характеристики

Показання

Дорослі

Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі.

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, що мають нестабільні гемодинамічні показники).

Діти

Ривароксія 15 мг: лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) і профілактика рецидиву ВТЕ у дітей віком до 18 років та з масою тіла від 30 до 50 кг після принаймні 5 днів початкової парентеральної антикоагулянтної терапії.

Ривароксія 20 мг: лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) та профілактика рецидиву ВТЕ у дітей віком до 18 років та з масою тіла понад 50 кг після принаймні 5 днів початкової парентеральної антикоагулянтної терапії.

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, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні за розміром внутрішньоспинальні або внутрішньоцеребральні судинні аномалії.
- Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т. п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т. п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігатран етексилат, апіксабан і т. п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або випадки, коли нефракціонований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класів В та С (за класифікацією Чайлда – Пію) (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 із введенням за допомогою назогастрального зонда або шлункового зонда для годування після перевірки правильності його розташування у шлунку. Після чого зонд слід промити водою. Оскільки всмоктування ривароксабану залежить від місця вивільнення активної речовини, слід уникати введення ривароксабану дистально в шлунок, оскільки це може призвести до зменшення абсорбції та, отже, до зменшення впливу активної речовини. Після введення подрібнених таблеток ривароксабану по 15 мг або 20 мг слід одразу вводити ентеральне харчування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

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

Інгібітори CYP3A4 та P-гр

Однотимчасне застосування ривароксабану та кетоконазолу (400 мг 1 раз на добу) або ритонавіру (600 мг 2 рази на добу), призводило до 2,6-кратного/2,5-кратного підвищення середньої рівноважної AUC ривароксабану та 1,7-кратного/1,6-кратного збільшення середньої C_{max} ривароксабану, яке супроводжувалося значним посиленням фармакодинамічних ефектів лікарського засобу, що підвищує ризик кровотечі. Зважаючи на це, застосування лікарського засобу Ривароксія не рекомендується пацієнтам, які отримують супутнє системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи, такими як кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та позаконазол, або інгібіторами ВІЛ-протеази. Ці препарати є потужними інгібіторами CYP3A4 та одночасно P-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 у плазмі крові меншою мірою.

Наприклад, кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу), що значно інгібує активність ізоферменту CYP3A4 і помірно - P-гр, спричиняв 1,5-кратне збільшення середніх значень AUC та 1,4-кратне збільшення C_{max} ривароксабану. Взаємодія з кларитроміцином ймовірно не є клінічно значущою для більшості пацієнтів, але потенційно може бути значущою для пацієнтів високого ризику (щодо застосування лікарського засобу Ривароксія пацієнтам із нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).

Еритроміцин (500 мг 3 рази на добу), що помірно інгібує активність ізоферменту 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 потенційно може бути значущою для пацієнтів високого ризику.

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

Флуконазол (400 мг 1 раз на добу), вважається інгібітором 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 потенційно може бути значущою для пацієнтів високого ризику (щодо застосування лікарського засобу пацієнтам з нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).

Зважаючи на обмежені клінічні дані щодо дронедарону, слід уникати одночасного його застосування з ривароксабаном.

Антикоагулянти

Після комбінованого призначення еноксапарину (одноразової дози 40 мг) і ривароксабану (одноразової дози 10 мг) спостерігався адитивний ефект щодо пригнічення активності фактора Ха, що не супроводжувалося додатковими змінами проб на згортання крові (ПЧ, АЧТЧ). Еноксапарин не змінював фармакокінетику ривароксабану.

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

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)/інгібітори агрегації тромбоцитів

Після одночасного застосування ривароксабану (15 мг) і напроксену (500 мг) клінічно релевантного подовження часу кровотечі не спостерігалось, проте в окремих осіб можлива більш виражена фармакодинамічна відповідь.

Не спостерігалось клінічно значущих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному застосуванні лікарського засобу Ривароксія та 500 мг АСК.

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

Необхідно дотримуватися обережності при призначенні ривароксабану пацієнтам, які одночасно застосовують НПЗЗ (включаючи АСК) та інгібітори агрегації тромбоцитів, оскільки ці лікарські засоби зазвичай підвищують ризик кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, підвищується ризик розвитку кровотеч у пацієнтів, які одночасно застосовують C133C або I33CH, внаслідок впливу останніх на тромбоцити. При одночасному застосуванні з ривароксабаном у процесі клінічних досліджень спостерігалася більша кількість клінічно значущих кровотеч у усіх групах терапії.

Варфарин

При переході пацієнтів з антагоніста вітаміну К варфарину (МНВ 2–3) на ривароксабан (20 мг) або з ривароксабану (20 мг) на варфарин (МНВ 2,0–3,0) ПЧ та МНВ (Neoplastin) збільшувалися більш як адитивно (відзначалися окремі значення МНВ до 12), у той час як вплив на АЧТЧ, інгібування активності фактора Ха та ендогенний тромбіновий потенціал (ЕТП) були адитивними.

Якщо бажано перевірити фармакодинамічні ефекти ривароксабану під час періоду переходу, можуть бути використані тести на визначення активності анти-Ха, PiCT і HepTest, оскільки варфарин не впливає на результати цих тестів. Починаючи з 4 доби після відміни варфарину і в подальшому всі тести (включаючи ПТ, АЧТЧ, інгібування активності фактора Ха та ЕТП) відображають лише ефект ривароксабану.

Якщо бажано перевірити фармакодинамічні ефекти варфарину під час періоду переходу, можна використати визначення МНВ при досягненні C_{min} ривароксабану (через 24 години після прийому попередньої дози ривароксабану), оскільки у цей момент ривароксабан найменше впливає на результати тесту МНВ.

Між варфарином та ривароксабаном не відзначено фармакокінетичної взаємодії.

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування ривароксабану та рифампіцину, що є сильним індуктором CYP3A4 і Р-гр, призводило до зниження середньої AUC ривароксабану приблизно на 50 % та паралельного зменшення його фармакодинамічних ефектів. Одночасне застосування ривароксабану з іншими сильнодіючими індукторами CYP3A4 (наприклад, із фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом або лікарськими засобами на основі звіробію) також може спричинити зниження концентрацій ривароксабану у плазмі крові. Тому слід уникати одночасного призначення з препаратом потужних індукторів CYP3A4, окрім випадків, коли забезпечено ретельний нагляд за пацієнтом з

метою виявлення ознак та симптомів тромбозу.

Інші лікарські засоби супутньої терапії

Не відзначалося клінічно значущих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному застосуванні ривароксабану з мідазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатином (субстрат CYP3A4 і P-gp) або омепразолом (інгібітор протонної помпи). Ривароксабан не пригнічує і не індукуює будь-які важливі ізоформи цитохрому CYP, такі як CYP3A4.

Вплив на лабораторні параметри

Вплив на показники згортання крові (ПЧ, АЧТЧ, HepTest) є передбачуваний, враховуючи механізм дії ривароксабану (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Особливості застосування

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

Ризик розвитку кровотечі

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

У клінічних дослідженнях кровотечі зі слизових оболонок (наприклад, носові кровотечі, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи, включаючи аномальну вагінальну кровотечу або посилення менструальної кровотечі) та анемія траплялися частіше на тлі довготривалої терапії ривароксабаном, ніж при лікуванні антагоністами вітаміну К (АВК). Зважаючи на це, додатково до належного клінічного нагляду у відповідних випадках доцільно проводити лабораторну перевірку показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення випадків внутрішніх кровотеч для визначення клінічної значущості явних кровотеч.

Певні категорії пацієнтів, як зазначено нижче, мають підвищений ризик розвитку кровотечі. Такі пацієнти після початку лікування повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення симптомів геморагічних ускладнень та анемії (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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

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

Ниркова недостатність

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

Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Ривароксія пацієнтам із нирковою недостатністю, які одночасно отримують інші лікарські засоби, що призводять до підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується застосування лікарського засобу Ривароксія дітям з нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (ШКФ < 50 мл/хв/1,73 м²), оскільки клінічні дані відсутні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Не рекомендується застосування лікарського засобу Ривароксія пацієнтам, які отримують супутнє системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи (наприклад, кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом та позаконазолом) або інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, ритонавіром). Ці препарати є потужними інгібіторами одночасно ізоферментів СYP 3A4 та P-gp, тому вони можуть підвищувати концентрацію ривароксабану в плазмі крові до клінічно значущого рівня (у середньому в 2,6 раза), що може призводити до підвищення ризику виникнення кровотечі. Відсутні клінічні дані щодо дітей, які отримують супутнє системне лікування сильними інгібіторами СYP3A4 і P-gp (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно бути обережними при призначенні ривароксабану пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, що впливають на гемостаз, наприклад НПЗЗ, АСК та інгібітори агрегації тромбоцитів, або СІЗЗС та ІЗЗСН. Якщо існує ризик розвитку виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту, слід розглянути питання про проведення відповідного профілактичного лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші фактори ризику розвитку кровотеч

Як і інші антитромботичні лікарські засоби ривароксабан не рекомендується застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення кровотечі, у тому числі при наявності:

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

Пацієнти з онкологічним захворюванням

Пацієнти зі злоякісними захворюваннями одночасно можуть мати підвищений ризик кровотечі та тромбозу. Індивідуальну користь антитромботичного лікування слід порівняти з ризиком кровотеч у пацієнтів з активним онкологічним захворюванням залежно від локалізації пухлини, протипухлинної терапії та стадії захворювання. Пухлини, розташовані 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). Безпека та ефективність лікарського засобу Ривароксія не вивчалися у пацієнтів зі штучними серцевими клапанами, тому відсутні дані, які підтверджують, що лікарський засіб Ривароксія забезпечує достатню антикоагуляцію у цієї групи пацієнтів. Не рекомендується застосовувати даний лікарський засіб для лікування таких пацієнтів.

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 бути пов'язана із підвищенням ризику повторних тромботичних випадків порівняно з такими при терапії АВК.

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

Наявні клінічні дані інтервенційного дослідження з первинною метою оцінки безпеки застосування пацієнтам із неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли ПКВ із

встановленням стента. Дані щодо ефективності для зазначеної популяції обмежені (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Спосіб застосування та дози»). Відсутні дані щодо цієї категорії пацієнтів з інсультом/ТІА в анамнезі.

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 застосування 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 при супутньому застосуванні лікарських засобів, що впливають на гемостаз. Травматична або повторна епідуральна або спинномозкова пункції також підвищують ризик вказаних ускладнень. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням для виявлення симптомів неврологічних розладів (наприклад оніміння або відчуття слабкості у ногах, дисфункції 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 15 мг та 20 мг ривароксабану у таких ситуаціях.

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 антикоагулянтний ефект ривароксабану (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Однак точний час досягнення достатнього зниження антикоагулянтного ефекту у кожного пацієнта невідомий і його слід зважити щодо терміновості діагностичної процедури.

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

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

Немає даних щодо термінів встановлення або видалення нейроаксіального катетера у дітей під час застосування лікарського засобу Ривароксія. У таких випадках слід припинити прийом ривароксабану та розглянути можливість застосування парентерального антикоагулянта короткої дії.

Рекомендації щодо дозування лікарського засобу до та після інвазивних процедур і хірургічного втручання

У разі необхідності інвазивних процедур або хірургічних втручань застосування лікарського засобу Ривароксія 15 мг і 20 мг слід припинити щонайменше за 24 години до втручання, якщо це можливо, та на основі клінічного рішення лікаря. Якщо процедуру не можна відкласти, слід оцінити наявність підвищеного ризику виникнення кровотечі та 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 збільшується 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 при появі будь-яких інших ознак 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 зафіксовано 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 інсульту та системної емболії у дорослих

Рекомендується призначати по 1 таблетці лікарського засобу Ривароксія 20 мг 1 раз на добу, ця доза також є максимальною рекомендованою дозою.

Застосування лікарського засобу Ривароксія слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти лікарський засіб Ривароксія негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно з рекомендованим дозуванням. Не слід приймати подвійну дозу в той самий день, щоб

компенсувати пропущену таблетку.

Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА у дорослих

Протягом перших 3 тижнів для лікування гострого ТГВ і ТЕЛА рекомендується призначати по 1 таблетці лікарського засобу Ривароксія 15 мг 2 рази на добу, після чого – по 20 мг лікарського засобу Ривароксія 1 раз на добу для тривалого лікування і профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА.

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

Коли показане подовження профілактики рецидивів ТГВ або ТЕЛА (після завершення терапії ТГВ і ТЕЛА тривалістю щонайменше 6 місяців), рекомендована доза становить 10 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів з високим ризиком рецидиву ТГВ або ТЕЛА, з ускладненими супутніми захворюваннями, а також для пацієнтів, які перенесли рецидив ТГВ чи ТЕЛА на 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 11

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

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

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

Дозу розраховують залежно від маси тіла.

Маса тіла від 30 до 50 кг: рекомендована доза становить 15 мг 1 раз на добу. Це максимальна добова доза.

Маса тіла від 50 кг або вище: рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу. Це максимальна добова доза.

Для пацієнтів з масою тіла менше 30 кг див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу з діючою речовиною ривароксабан у лікарській формі гранули для приготування суспензії для перорального застосування.

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

Терапію слід продовжувати не менше 3 місяців. За клінічної необхідності лікування можна

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

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

Перехід з антагоністів вітаміну К на лікарський засіб Ривароксія

- Профілактика інсульту та системної емболії: необхідно припинити терапію антагоністами вітаміну К і починати застосування лікарського засобу Ривароксія, коли показник МНВ становитиме ≤ 3 .
- Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика їх повторного виникнення у дорослих та лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) і профілактика рецидиву ВТЕ у дітей: терапія антагоністами вітаміну К має бути припинена, а застосування 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 застосовувати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехід з лікарського засобу Ривароксія на антагоністи вітаміну К (АВК)

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

У разі переходу з лікарського засобу Ривароксія на АВК антагоніст вітаміну К слід починати приймати одночасно з лікарським засобом Ривароксія і продовжувати одночасний прийом, доки показник МНВ не буде становити ≥ 2 . Упродовж перших двох днів періоду переходу можна використовувати стандартне дозування АВК. Надалі дозування антагоніста вітаміну К коригується залежно від значення МНВ.

Поки пацієнт одночасно застосовує лікарський засіб Ривароксія та АВК, МНВ слід визначати не раніше ніж через 24 години після прийому останньої дози лікарського засобу Ривароксія (перед прийомом наступної дози лікарського засобу 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»).

Діти

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

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на лікарський засіб Ривароксія

Дорослим та педіатричним 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

Припинити застосування лікарського засобу Ривароксія і ввести першу дозу парентерального антикоагулянта в той час, коли слід було б застосовувати наступну дозу лікарського засобу Ривароксія.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

Дорослі. Наявні обмежені клінічні дані у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв) вказують на значне підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові. Зважаючи на це, при лікуванні пацієнтів цієї категорії лікарський засіб 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»).

Пацієнтам з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв) рекомендовані такі схеми дозування:

- Для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь рекомендована доза становить 15 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
- Для лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактики повторного виникнення ТГВ та ТЕЛА: протягом перших 3 тижнів пацієнти повинні отримувати лікарський засіб Ривароксія по 15 мг 2 рази на добу. Після закінчення цього періоду рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу. У випадку, якщо ризик розвитку кровотечі у пацієнта переважає ризик рецидивів ТГВ та ТЕЛА, необхідно розглянути питання про зниження дози з 20 мг 1 раз на добу до 15 мг 1 раз на добу. Рекомендація щодо застосування дози 15 мг ґрунтується на фармакокінетичному моделюванні та 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.

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

Діти.

- Діти з легкими порушеннями функції нирок (ШКФ 50–80 мл/хв/1,73 м²): корекція дози не потрібна на основі даних у дорослих та обмежених даних у педіатричних пацієнтів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
- Діти з помірними та тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ < 50 мл/хв/1,73 м²): застосування лікарського засобу Ривароксія не рекомендується через відсутність клінічних даних (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки

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

Відсутні клінічні дані щодо дітей із порушеннями функції печінки.

Пацієнти літнього віку

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

Маса тіла

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

Для дітей дозу визначають залежно від маси тіла

Стать

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

Застосування пацієнтам, які проходять процедуру кардіоверсії

Дозволяється розпочинати або продовжувати застосування лікарського засобу Ривароксія

пацієнтам, які можуть потребувати кардіоверсії.

При проведенні кардіоверсії під контролем через стравохідної ехокардіографії (ЧСЕхо-КГ) у пацієнтів, які раніше не отримували антикоагулянти, застосування лікарського засобу Ривароксія необхідно розпочати принаймні за 4 години до кардіоверсії для забезпечення адекватного рівня антикоагуляції (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Для всіх пацієнтів до проведення кардіоверсії потрібно отримати підтвердження того, що вони приймали лікарський засіб Ривароксія згідно з призначенням. Під час прийняття рішення про початок та тривалість лікування необхідно враховувати рекомендації усталених керівництв щодо антикоагулянтної терапії у хворих, які проходять процедуру кардіоверсії.

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

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

Спосіб застосування

Дорослі

Для перорального застосування.

Таблетки лікарського засобу Ривароксія 15 мг та 20 мг слід приймати під час вживання їжі (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Подрібнення таблетки

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

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

Діти

Діти з масою тіла від 30 до 50 кг та діти з масою тіла понад 50 кг

Для перорального застосування.

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

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

Таблетку не можна розділяти, намагаючись отримати частину дози таблетки.

Подрібнення таблетки

Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку слід застосовувати лікарський засіб з діючою речовиною ривароксабан у лікарській формі гранули для приготування суспензії для перорального застосування.

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

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

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Ривароксія у дітей віком до 18 років не

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

Передозування

У дорослих зафіксовано рідкісні випадки передозування до 1960 мг. У разі передозування пацієнта слід ретельно оглянути щодо таких ускладнень, як кровотеча або інші побічні реакції (див. нижче «Лікування кровотеч»). Дані щодо дітей обмежені. Унаслідок обмеженої абсорбції при введенні лікарського засобу у дозах, що значно перевищують терапевтичні (50 мг або вище), очікується ефект насичення без подальшого зростання середнього рівня у плазмі крові для дорослих однак немає даних щодо надтерапевтичних доз у дітей.

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

Лікування кровотеч

При виникненні ускладнень у вигляді кровотечі слід відкласти введення наступної дози ривароксабану або припинити лікування, залежно від ситуації. Період напіввиведення ривароксабану становить приблизно 5-13 годин у дорослих. Період напіввиведення у дітей, оцінений за допомогою підходів моделювання популяційної фармакокінетики, є коротшим (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування слід призначати індивідуально, залежно від інтенсивності та локалізації кровотечі. У разі потреби потрібно провести належне симптоматичне лікування, наприклад, механічну компресію при інтенсивній кровотечі з носа, хірургічний гемостаз з процедурами контролю кровотечі, відновлення водно-електролітного балансу та гемодинамічну підтримку, переливання крові (еритроцитарної маси або свіжозамороженої плазми, залежно від стану, що виник: анемія або коагулопатія) або 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 прокоагулянтних препаратів дії, таких як концентрат протромбінового комплексу (PCC), концентрат активованого протромбінового комплексу (APCC) або рекомбінантний фактор VIIa (r-FVIIa). Проте досвід застосування цих лікарських засобів у дорослих та у дітей при передозуванні ривароксабану обмежений. Рекомендації також базуються на обмежених неклінічних даних. Корекція дози рекомбінантного фактора VIIa має здійснюватися та титрування повинно проводитися залежно від ступеня контролю над кровотечею. У випадку масивних кровотеч слід розглянути питання про консультацію гематолога, залежно від ситуації (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

Побічні реакції

Безпеку застосування ривароксабану оцінювали у процесі 13 ключових досліджень фази III (див. таблицю 12). Загалом 69608 дорослих пацієнтів у дев'ятнадцяти дослідженнях фази III та 488 педіатричних пацієнтів у двох дослідженнях фази II та двох дослідженнях фази III зазнали впливу ривароксабану.

Таблиця 12

Кількість пацієнтів, які брали участь у дослідженнях, загальна добова доза та максимальна тривалість лікування дорослих та педіатричних пацієнтів у дослідженнях фази III

Показання	Кількість пацієнтів*	Загальна добова доза	Максимальна тривалість лікування
Попередження венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводили планову операцію з ендопротезування кульшового або колінного суглобів	6 097	10 мг	39 днів
Профілактика ВТЕ у соматичних хворих	3 997	10 мг	39 днів
Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактика рецидивів	6 790	День 1–21: 30 мг День 22 і надалі: 20 мг Після щонайменше 6 місяців: 10 мг або 20 мг	21 місяць
Лікування ВТЕ та профілактика рецидивів ВТЕ у новонароджених та дітей (віком до 18 років) після початку стандартної антикоагулянтної терапії	329	Доза, скоригована за масою тіла, для досягнення такої ж експозиції, як і у дорослих, які отримували 20 мг ривароксабану 1 раз на добу для лікування ТГВ	12 місяців
Попередження інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь	7 750	20 мг	41 місяць
Попередження атеротромботичних явищ у пацієнтів після ГКС	10 225	5 мг або 10 мг відповідно, у комбінації з АСК або у комбінації з АСК та клопидогрелем чи тиклопідином	31 місяць
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів з ІХС/ЗПА	18 244	5 мг одночасно з АСК або 10 мг	47 місяців
	3256**	5 мг одночасно з АСК	42 місяці

* Пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу ривароксабану.

** З дослідження VOYAGER PAD.

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

Таблиця 13

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

Показання	Будь-яка кровотеча	Анемія
Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів	6,8 % пацієнтів	5,9 % пацієнтів
Профілактика ВТЕ у соматичних пацієнтів	12,6 % пацієнтів	2,1 % пацієнтів
Лікування ТГВ, ТЕЛА і профілактика рецидиву	23 % пацієнтів	1,6 % пацієнтів

Лікування ВТЕ та профілактика рецидивів ВТЕ у новонароджених та дітей (віком до 18 років) після початку стандартної антикоагулянтної терапії	39,5 % пацієнтів	4,6 % пацієнтів
Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь	28 на 100 пацієнтороків	2,5 на 100 пацієнтороків
Профілактика атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому (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 явища кровотеч зібрані, повідомлені та розглянуті.

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

*** Був застосований вибіркового підхід до збору інформації про побічні реакції.

[#] З дослідження VOYAGER PAD.

У таблиці 14 наведено частоту побічних реакцій, що виникали при застосуванні лікарського засобу Ривароксія у дорослих та педіатричних пацієнтів. Побічні реакції узагальнені та описані з використанням класифікації систем органів (MedDRA). У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення їх тяжкості: дуже часто ($\geq 1/10$); 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 14

Усі побічні реакції, зафіксовані у дорослих пацієнтів після початку лікування у процесі досліджень фази III або у післяреєстраційному періоді* 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 ректальну кровотечу), біль у шлунково- кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор ^А , діарея, блювання ^А	Сухість у роті			
<i>Гепатобіліарні порушення</i>				
Підвищення рівня трансаміназ	Печінкова недостатність, підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня лужної фосфатази крові ^А , підвищення рівня гаммаглутаміл- трансферази (ГГТ) ^А	Жовтяниця, підвищення рівня кон'югованого білірубіну (з або без одночасного підвищення рівня АЛТ), холестаз, гепатит (включаючи гепатоцелюлярне ушкодження)		
<i>Порушення з боку шкіри і підшкірної тканини</i>				
Свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербежу), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний	Кропив'янка		Синдром Стівенса- Джонсона/ токсичний епідермальний некроліз, DRESS- синдром	

крововиливи				
<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), ниркова недостатність (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові)				Ниркова недостатність/ гостра ниркова недостатність внаслідок кровотечі, що спричинила гіперперфузію, пошкодження нирок, асоційоване із застосуванням антикоагулянту
<i>Системні порушення та стани, пов'язані з місцем застосування лікарського засобу</i>				
Гарячка ^А , периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію)	Погане самопочуття (включаючи нездужання)	Локалізований набряк ^А		
<i>Результати аналізів</i>				
	Підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) ^А , підвищення рівня ліпази ^А , підвищення рівня амілази ^А			
<i>Травми, отруєння, процедурні ускладнення</i>				
Постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секретія з рани ^А		Судинна псевдо-аневризма ^С		

^А Спостерігалися під час профілактики ВТЕ у дорослих пацієнтів, яким проводили планову операцію з ендопротезування кульшового або колінного суглобів.

^В Спостерігалися під час лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактики їх рецидивів як дуже часті у жінок віком до

55 років.

^c Відзначалися як нечасті при проведенні профілактики атеротромботичних явищ у пацієнтів, які перенесли ГКС (після черешкірного втручання).

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

Опис окремих побічних реакцій

З огляду на фармакологічний механізм дії ривароксабану, застосування лікарського засобу Ривароксія може супроводжуватися підвищенням ризику виникнення внутрішньої або відкритої кровотечі у будь-яких тканинах та органах, що може призводити до постгеморагічної анемії. Ознаки, симптоми та ступінь тяжкості (включаючи можливий летальний наслідок) відрізняються залежно від локалізації та вираженості кровотечі та/або анемії (див. розділ «Передозування» [«Лікування кровотеч»]). У 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 спостереження, у відповідних випадках рекомендується проводити лабораторну перевірку показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення випадків внутрішніх кровотеч для визначення клінічної значущості явних кровотеч. Ризик виникнення кровотечі може бути вищим у певних груп пацієнтів, наприклад у пацієнтів з неконтрольованою тяжкою артеріальною гіпертензією і/або у пацієнтів, які одночасно приймають лікарський засіб, який впливає на гемостаз (див. розділ «Особливості застосування» [«Ризик розвитку кровотеч»]). Може посилюватися інтенсивність та/або тривалість менструальних кровотеч. Проявами геморагічних ускладнень можуть бути слабкість, блідість, запаморочення, головний біль або набряк нез'ясованої етіології, диспное, шок невідомої етіології. У деяких випадках як наслідок анемії спостерігалися такі симптоми ішемії серця, як біль у грудях або стенокардія.

Були повідомлення про вторинні ускладнення, відомі як наслідок тяжкої кровотечі, такі як компартмент-синдром і ниркова недостатність внаслідок гіперперфузії, або пошкодження нирок, асоційоване із застосуванням антикоагулянту. Тому під час оцінки стану пацієнта, якому призначають антикоагулянти, слід зважувати ризик виникнення кровотечі.

Педіатричні пацієнти

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

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

Повідомлення про 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

Таблетки, вкриті оболонкою, по 15 мг: по 14 таблеток у блістері, по 1 або 2, або 7 блістерів у коробці.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг: по 14 таблеток у блістері, по 2 або 7 блістерів 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