

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

24.09.2026 № 1405
Ресстраційне посвідчення
№ UA/21450/01/03
№ UA/21450/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕМБОКСА
(EMBOXA)

Склад:

діюча речовина: ривароксабан;

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

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

допоміжні речовини:

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

плівкова оболонка:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 15 мг: Опадрі ІІ рожевий 33G240024: гіпромелоза, тип 2910 (6 мПа·с), титану діоксид (Е 171), лактоза моногідрат, макрогол тип 3350, триацетин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172).

таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг: Опадрі ІІ червоний 33G250007: гіпромелоза, тип 2910 (6 мПа·с), титану діоксид (Е 171), лактоза моногідрат, макрогол тип 3350, триацетин, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 15 мг: рожеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «15» з одного боку.

таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 20 мг: коричнево-червоні круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «20» з одного боку.

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

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

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

Фармакодинамічні ефекти

При застосуванні у людей відзначено дозозалежне інгібування активності фактора Ха. При використанні тесту Neoplastin ривароксабан виявляє дозозалежний вплив на

протромбіновий час, що достовірно корелює з концентраціями у плазмі крові ($r=0,98$). При використанні інших тестів / наборів результати будуть іншими. Показання приладу варто знімати у секундах, оскільки МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) відкаліброване та провалідоване тільки для кумаринів і його не можна застосовувати для інших антикоагулянтів.

У пацієнтів, які отримують ривароксабан для лікування ТГВ (тромбозу глибоких вен), ТЕЛА (тромбоемболії легеневої артерії) і профілактики рецидивів ТГВ і ТЕЛА,

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

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

У ході клініко-фармакологічного дослідження з вивчення пригнічення фармакодинаміки ривароксабану у здорових дорослих добровольців ($n=22$) проводилась оцінка впливу одноразових доз (50 МО/кг) концентратів протромбінового комплексу (КПК) двох різних типів: КПК із 3 факторів (фактори II, IX та X) та КПК із 4 факторів (фактори II, VII, IX та X). При застосуванні КПК із 3 факторів спостерігалось зниження середніх значень ПЧ (протромбінового часу) (Neoplastin) приблизно на 1,0 с за 30 хвилин, а на тлі КПК із 4 факторів такі значення знизились на близько 3,5 с. Натомість КПК із 3 факторів мав потужніший та швидший загальний вплив на пригнічення змін в утворенні ендогенного тромбіну, ніж КПК із 4 факторів (див. розділ «Передозування»).

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

Фармакокінетика

Всмоктування

Наступна інформація ґрунтується на даних, отриманих у дорослих.

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

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

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

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

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

Всмоктування ривароксабану залежить від місця вивільнення лікарського засобу у шлунково-кишковому тракті. Відзначається 29 % і 56 % зниження AUC і $C_{\max}$ при застосуванні гранулята ривароксабану, з вивільненням діючої речовини у проксимальному відділі тонкого 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 рідкої їжі, та у разі прийому цілої таблетки була порівняною. Враховуючи передбачуваний дозопропорційний фармакокінетичний профіль ривароксабану, результати даного дослідження з біодоступності, імовірно, можуть стосуватися і нижчих доз ривароксабану.

Педіатричні пацієнти

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

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

Розподіл

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

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки. Оцінка фармакокінетичного/фармако-динамічного (ФК/ФД) взаємозв'язку між концентрацією ривароксабану в плазмі крові та деякими фармакодинамічними кінцевими точками (пригнічення фактора Ха, ПЧ, АЧТЧ, HepTest) проводилась на тлі застосування великого діапазону доз (5–30 мг двічі на добу). Взаємозв'язок між концентрацією ривароксабану та активністю фактора Ха найкраще визначається за допомогою E_{max} моделі. Щодо ПЧ – найбільш достовірні дані отримують шляхом застосування лінійної моделі перетинання відрізків. В залежності від різних реагентів для визначення ПЧ, кутовий коефіцієнт може мати суттєво відмінні значення. При застосуванні реагенту Neoplastin для вимірювання ПЧ, вихідний ПЧ становив близько 13 с, а кутовий коефіцієнт – від 3 до 4 с/(100 мкг/л). Результати ФК/ФД аналізів у дослідженнях фаз II та III відповідали даним, отриманим у здорових добровольців.

Педіатричні пацієнти

Немає даних щодо зв'язування ривароксабану з білками плазми крові, характерного для дітей. Немає даних про ФК 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 суб'єкта з масою тіла 82,8 кг.

Метаболізм і виведення з організму

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

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

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

Педіатричні пацієнти

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

Особливі групи 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 в експозиції ривароксабану між дітьми чоловічої та жіночої статі.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку концентрації ривароксабану у плазмі крові вищі, ніж у молодих пацієнтів, середнє значення AUC приблизно у 1,5 раза перевищує відповідні значення у молодих пацієнтів головним чином унаслідок зниженого загального та ниркового кліренсу. Немає потреби в корекції дози.

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

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

Міжетнічні особливості. У дорослих клінічно значущі розходження фармакокінетики (ФК) та фармакодинаміки (ФД) у пацієнтів європеїдної, афроамериканської, латиноамериканської, японської або китайської етнічної приналежності не спостерігалися. Пошуковий аналіз не виявив релевантних міжетнічних відмінностей в експозиції ривароксабану серед дітей японської, китайської або азіатської етнічної приналежності за межами Японії та Китаю порівняно з відповідною загальною педіатричною популяцією.

Печінкова недостатність. У дорослих хворих на цироз печінки з легкою печінковою недостатністю (клас А за класифікацією Чайлда–П'ю) фармакокінетика ривароксабану лише незначно відрізнялася від відповідних показників (у середньому 1,2-разове збільшення AUC ривароксабану) у контрольній групі здорових добровольців. У хворих на цироз печінки із середньотяжкою печінковою недостатністю (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) середня AUC ривароксабану була значно підвищена (у 2,3 раза) порівняно з такою у здорових добровольців. AUC незв'язаної речовини підвищувалася у 2,6 раза. У цих пацієнтів також зареєстровано зниження виведення ривароксабану з сечею, подібне до того, що характерне для пацієнтів з нирковою недостатністю помірного ступеня. Немає даних щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки.

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

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

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

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

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

Відсутні клінічні дані щодо застосування у дітей віком від 1 року з нирковою недостатністю помірного або важкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 50 мл/хв/1,73 м²).

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

Клінічні характеристики

Показання

Дорослі

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

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих (див. розділ «Особливості застосування» стосовно пацієнтів з ТЕЛА, що мають нестабільні гемодинамічні показники).

Діти

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

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

Протипоказання

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

-Клінічно значуща активна кровотеча.

-Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очях, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризма судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або внутрішньоцеребральні судинні аномалії.

-Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т. п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т. п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігатран етексилат, апіксабан і т. п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або випадки, коли нефракціонований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Особливі заходи безпеки

Подрібнення таблеток

Таблетки ривароксабану можна подрібнити та суспендувати у 50 мл води з введенням за допомогою назогастрального зонда або шлункового зонда для годування після перевірки правильності його розташування у шлунку. Після чого зонд слід промити водою. Оскільки всмоктування ривароксабану залежить від місця вивільнення активної речовини, слід уникати введення ривароксабану дистально в шлунок, оскільки це може призвести до зменшення абсорбції та, отже, до зменшення впливу активної речовини. Після введення подрібнених таблеток ривароксабану по 15 або 20 мг слід одразу вводити ентеральне харчування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Ступінь взаємодії у 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

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

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

Наприклад, кларитроміцин (500 мг двічі на добу), що значно інгібує активність ізоферменту CYP 3A4 і помірно - P-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 у пацієнтів з нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).

Еритроміцин (500 мг тричі на добу), що помірно інгібує активність ізоферменту CYP 3A4 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 CYP 3A4 середньої інтенсивності, і його застосування спричиняло 1,4-кратне збільшення середніх значень AUC та 1,3-кратне збільшення C_{max} ривароксабану. Взаємодія з флуконазолом ймовірно не є клінічно значущою для більшості пацієнтів, але потенційно може бути значущою для

пацієнтів високого ризику (щодо застосування пацієнтам з нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).

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

Антикоагулянти

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

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

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) / інгібітори агрегації тромбоцитів

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

Не спостерігалось клінічно значущих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному застосуванні ривароксабану та 500 мг ацетилсаліцилової кислоти.

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 відзначено релевантне збільшення тривалості кровотечі, що не корелювало з агрегацією тромбоцитів і рівнями Р-селектину або GPIIb/IIIa-рецептора.

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

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) / інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (ІЗСН)

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

Варфарин

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

Якщо бажано перевірити фармакодинамічні ефекти ривароксабану під час періоду переходу, можуть бути використані тести на визначення активності анти-Ха, 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 фактору Ха та ЕТП) відображають лише ефект ривароксабану.

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

Між варфарином та ривароксабаном не відзначено фармакокінетичної взаємодії.

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування ривароксабану та рифампіцину, що є сильним індуктором CYP3A4 і P-gp, призводило до приблизно 50 % зниження середньої AUC ривароксабану та паралельного зменшення його фармакодинамічних ефектів. Одночасне застосування ривароксабану з іншими сильнодіючими індукторами CYP3A4 (наприклад фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом або засобами на основі звіробоя) також може спричинити зниження концентрацій ривароксабану у плазмі крові. Тому слід уникати одночасного призначення з препаратом потужних індукторів CYP3A4, окрім випадків, коли забезпечено ретельний нагляд за пацієнтом з метою виявлення 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-глікопротеїну), аторвастатином (субстрат CYP3A4 і P-gp) або омепразолом (інгібітор протонної помпи). Ривароксабан не пригнічує і не індукує будь-які важливі ізоформи цитохрому CYP, такі як CYP3A4.

Вплив на лабораторні параметри

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

Особливості застосування

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

Ризик розвитку кровотечі

Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають Ембокса, 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 Ембокса 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 виникали частіше на тлі довготривалої терапії ривароксабаном, ніж при лікуванні антагоністами вітаміну К. Зважаючи на це, додатково до належного клінічного нагляду у відповідних випадках доцільно проводити лабораторну перевірку показників гемоглобіну / гематокриту з метою виявлення випадків внутрішніх кровотеч для визначення клінічної значущості явних кровотеч.

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

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

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

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

Ниркова недостатність

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

Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Ембокса 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 Ембокса дітям з нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 50 мл/хв/1,73 м²), оскільки клінічні дані відсутні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Не рекомендується застосування лікарського засобу Ембокса пацієнтам, які отримують супутнє системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи (наприклад, кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом та позаконазолом) або інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, ритонавіром). Ці препарати є потужними інгібіторами одночасно ізоферментів CYP 3A4 та P-гр, тому вони можуть підвищувати концентрації ривароксабану у плазмі крові до клінічно значущого рівня (в середньому у 2,6 раза), що може призводити до підвищення ризику виникнення кровотечі. Відсутні клінічні дані щодо дітей, які отримують супутнє системне лікування сильними інгібіторами CYP3A4 і P-гр (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно бути обережними при призначенні ривароксабану пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, що впливають на гемостаз, наприклад нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), ацетилсаліцилову кислоту та інгібітори агрегації тромбоцитів, або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (ІЗСН). 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 гастроезофагеальна рефлюксна хвороба);
- судинної ретинопатії;
- бронхоектазу або легеневої кровотечі в анамнезі.

Пацієнти з онкологічним захворюванням

Пацієнти зі злоякісними захворюваннями одночасно можуть мати підвищений ризик кровотечі та тромбозу. Індивідуальну користь антитромботичного лікування слід порівняти з ризиком кровотеч у пацієнтів з активним онкологічним захворюванням залежно від локалізації пухлини, протипухлинної терапії та стадії захворювання. Пухлини, розташовані у шлунково-кишковому тракті або сечостатевому тракті, були пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі під час лікування ривароксабаном.

Застосування ривароксабану протипоказане пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями з високим ризиком кровотеч (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти зі штучними клапанами серця

Ривароксабан не слід застосовувати для тромбопрофілактики пацієнтам, які нещодавно перенесли транскатетерну заміну аортального клапана (ТЗАК). Безпеку та ефективність ривароксабану не вивчали у пацієнтів зі штучними серцевими клапанами, тому відсутні дані, які підтверджують, що Ембокса забезпечує достатню антикоагуляцію у цієї групи пацієнтів. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Ембокса для лікування таких пацієнтів.

Пацієнти з антифосфоліпідним синдромом

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

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

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

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

Не рекомендується застосовувати ривароксабан як альтернативу нефракціонованому гепарину для пацієнтів з легеневою емболією, що мають нестабільні гемодинамічні параметри або можуть проходити процедуру тромболізу чи легеневої емболектомії, оскільки безпеку та ефективність застосування ривароксабану у цих клінічних ситуаціях не встановлено.

Спинномозкова (епідуральна / спінальна) анестезія або пункція

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

Ризик цих ускладнень підвищується при використанні постійних епідуральних катетерів або при супутньому застосуванні лікарських препаратів, що впливають на гемостаз. Травматична або повторна епідуральна або спинномозкова пункції також підвищують ризик вказаних ускладнень. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням для виявлення симптомів неврологічних розладів (наприклад оніміння або відчуття слабкості у ногах, дисфункції 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 із одночасним застосуванням ривароксабану та спинномозковою (епідуральною / спінальною) анестезією або пункцією необхідно брати до уваги фармакокінетичний профіль ривароксабану. Встановлення або вилучення епідурального катетера або люмбальної пункції найкраще проводити, коли очікується слабкий антикоагулянтний ефект ривароксабану (див. розділ «Фармакокінетика»). Однак точний час досягнення достатнього зниження

антикоагулянтного ефекту у кожного пацієнта невідомий і його слід зважити відносно терміновості діагностичної процедури.

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

У випадку травматичної пункції призначення ривароксабану варто відкласти на 24 години. Немає даних щодо термінів встановлення або видалення нейроаксіального катетера у дітей під час лікування ривароксабаном. 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 Ембокса 15 мг і 20 мг слід припинити щонайменше за 24 години до втручання, якщо це можливо, та на основі клінічного рішення лікаря. Якщо процедуру не можна відкласти, слід оцінити наявність підвищеного ризику виникнення кровотечі і терміновість втручання.

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

Пацієнти літнього віку

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

Дерматологічні реакції

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

Інформація про допоміжні речовини

Лікарський засіб Ембокса містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Ефективність та безпеку застосування ривароксабану вагітним жінкам не вивчали.

Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Через потенційну репродуктивну токсичність, значний ризик виникнення кровотеч та проходження ривароксабану через плацентарний бар'єр застосування ривароксабану у період вагітності протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування ривароксабаном.

Годування груддю. Ефективність та безпеку застосування ривароксабану жінками у період годування груддю не вивчали. У ході досліджень на тваринах встановлено, що ривароксабан проникає у грудне молоко. Відповідно ривароксабан протипоказаний до

застосування у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно прийняти рішення стосовно припинення годування груддю або припинення / утримання від терапії.

Фертильність. Спеціальних досліджень з оцінки впливу ривароксабану на фертильність людини не проводили. У ході дослідження фертильності самців і самиць щурів не було виявлено жодного впливу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Ривароксабан проявляє незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Повідомляли про побічні реакції, такі як випадки синкопального стану (частота: нечасто) або запаморочення (частота: часто) (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам, у яких відзначаються побічні реакції такого типу, не слід керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих

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

Лікування лікарським засобом Ембокса 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 Ембокса негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно з рекомендованим дозуванням. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку.

Лікування 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 Ембокса 15 мг двічі на добу, після чого – по 20 мг Ембокса 1 раз на добу для тривалого лікування і профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА.

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

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

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

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

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

У випадку пропуску прийому таблетки під час режиму лікування один раз на добу пацієнту слід прийняти Ембокса негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно з рекомендованим дозуванням. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку.

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

Застосування лікарського засобу Ембокса 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 15 мг один раз на добу. Це максимальна добова доза.

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

Для пацієнтів з масою тіла менше 30 кг ривароксабан слід застосовувати у відповідних лікарських формах.

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

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

Якщо дозу 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 Ембокса

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

-Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика їх повторного виникнення у дорослих та лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) і профілактика рецидиву ВТЕ у дітей: терапія антагоністами вітаміну К має бути припинена, а застосування Ембокса слід починати при досягненні показника МНВ $\leq 2,5$.

При переході пацієнтів з антагоністів вітаміну К на Ембокса після застосування лікарського засобу Ембокса значення МНВ можуть бути хибно підвищені. МНВ не є валідованим

методом для оцінки антикоагулянтної активності Ембокса, тому його не слід використовувати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехід з Ембокса на антагоністи вітаміну К

Існує можливість недостатньої антикоагуляції протягом періоду переходу з Ембокса на антагоніст вітаміну К. Так само, як і під час будь-якого переходу на альтернативний антикоагулянт, у цьому випадку має бути забезпечена безперервна адекватна антикоагуляція. Необхідно пам'ятати про те, що на тлі застосування ривароксабану можуть визначатися хибно підвищені значення МНВ.

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

Поки пацієнт одночасно застосовує лікарський засіб Ембокса та антагоніст вітаміну К, МНВ слід визначати не раніше ніж через 24 години після прийому останньої дози Ембокса (перед прийомом наступної дози Ембокса). Після припинення застосування Ембокса МНВ можна достовірно визначати щонайменше через 24 години після прийому останньої дози Ембокса (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

Діти

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

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на Ембокса

Дорослим та педіатричним пацієнтам, які отримують парентеральні антикоагулянти, застосування Ембокса 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 Ембокса на парентеральні антикоагулянти

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

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 Ембокса слід застосовувати з обережністю. Не рекомендується застосування лікарського засобу пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

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

- для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь рекомендована доза становить 15 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»);

-для лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактики повторного виникнення ТГВ та ТЕЛА: протягом перших 3 тижнів пацієнти повинні отримувати Ембокса по 15 мг двічі на добу. Після закінчення цього періоду рекомендована доза становить 20 мг один раз на добу. У випадку, якщо ризик розвитку кровотечі у пацієнта переважає ризик рецидивів ТГВ та ТЕЛА, необхідно розглянути питання про зниження дози з 20 мг 1 раз на добу до 15 мг 1 раз на добу. Рекомендація стосовно застосування дози 15 мг ґрунтується на фармакокінетичному моделюванні і не досліджувалась у клінічних умовах (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»);

-якщо рекомендована доза становить 10 мг один раз на добу, корекція дози не потрібна. Хворим з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти

-Діти з нирковою недостатністю помірного ступеня (швидкість клубочкової фільтрації 50–80 мл/хв/1,73 м²): корекція дози не потрібна на основі даних у дорослих та обмежених даних у педіатричних пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»);

-діти з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 50 мл/хв/1,73 м²): застосування Ембокса не рекомендується через відсутність клінічних даних (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

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

Відсутні клінічні дані щодо дітей із порушенням функції печінки.

Пацієнти літнього віку

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

Маса тіла

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

Для дітей дозу визначають залежно від маси тіла.

Стать

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

Застосування пацієнтам, які проходять процедуру кардіоверсії

Дозволяється розпочинати або продовжувати застосування Ембокса у пацієнтів, які можуть потребувати кардіоверсії. При проведенні кардіоверсії під контролем черезштових ехокардіографії (ЧСЕхо-КГ) у пацієнтів, які раніше не отримували антикоагулянти, застосування лікарського засобу Ембокса необхідно розпочати принаймні за 4 години до кардіоверсії для забезпечення адекватного рівня антикоагуляції (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»). Для всіх пацієнтів до проведення кардіоверсії потрібно отримати підтвердження того, що вони приймали ривароксабан згідно з призначенням. Під час прийняття рішення про початок та тривалість лікування необхідно враховувати рекомендації усталених керівництв стосовно антикоагулянтної терапії у хворих, які проходять процедуру кардіоверсії.

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

Наявний обмежений досвід застосування зниженої дози ривароксабану по 15 мг 1 раз на добу [або ривароксабану по 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 зі встановленням стента (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Спосіб застосування

Дорослі

Для перорального застосування.

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

Подрібнення таблеток

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 Ембокса 15 мг чи 20 мг слід негайно прийняти їжу.

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

Діти

Діти з масою тіла від 30 до 50 кг

Для перорального застосування.

Рекомендована доза - 15 мг один раз на добу. Це максимальна добова доза.

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

Діти з масою тіла понад 50 кг

Для перорального застосування.

Рекомендована доза - 20 мг один раз на добу. Це максимальна добова доза.

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

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

Таблетку не можна розділяти, намагаючись отримати частину дози таблетки.

Подрібнення таблеток

Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку, слід застосовувати ривароксабан у відповідних лікарських формах для приготування суспензії для перорального застосування.

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

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

Діти

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

Передозування

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

середнього рівня у плазмі крові для дорослих, однак немає даних щодо надтерапевтичних доз у дітей.

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

Лікування кровотеч

При виникненні ускладнень у вигляді кровотечі слід відкласти введення наступної дози ривароксабану або припинити лікування, залежно від ситуації. Період напіввиведення ривароксабану становить приблизно 5-13 годин у дорослих. Період напіввиведення у дітей, оцінений за допомогою підходів моделювання популяційної фармакокінетики, є коротшим (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування слід призначати індивідуально, залежно від інтенсивності та локалізації кровотечі. У разі потреби слід провести належне симптоматичне лікування, наприклад, механічну компресію при інтенсивній кровотечі з носа, хірургічний гемостаз з процедурами контролю кровотечі, відновлення водно-електролітного балансу та гемодинамічну підтримку, переливання крові (еритроцитарної маси або свіжозамороженої плазми, залежно від стану, що виник: анемія або коагулопатія) або тромбоцитів.

Якщо після застосування зазначених вище заходів кровотеча не припинилася, слід розглянути можливість застосування специфічного нейтралізуючого засобу (андексанету альфа), інгібітора фактора Ха, який протидіє фармакологічним ефектам ривароксабану, або прокоагулянтних препаратів дії, таких як концентрат протромбінового комплексу (КПК), концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК) або рекомбінантний фактор VIIa (r-FVIIa). Проте досвід застосування цих лікарських засобів у дорослих та у дітей при передозуванні ривароксабану обмежений. Рекомендації також базуються на обмежених неклінічних даних. Корекція дози рекомбінантного фактору VIIa має здійснюватися та титрування повинно проводитися залежно від ступеня контролю над кровотечею. У випадку масивних кровотеч слід розглянути питання про консультацію гематолога, залежно від ситуації (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

Побічні реакції

Безпеку застосування ривароксабану оцінювали у ході 13 ключових досліджень фази III (див. таблицю 1). Загалом 69 608 дорослих пацієнтів у дев'ятнадцяти дослідженнях фази III та 488 педіатричних пацієнтів у двох дослідженнях фази II та двох дослідженнях фази III зазнали впливу ривароксабану.

Таблиця 1

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 (VTE) у	6 097	10 мг	39 днів

дорослих пацієнтів, яким проводили планову операцію з ендопротезування кульшового або колінного суглобів			
Профілактика ВТЕ у соматичних пацієнтів	3 997	10 мг	39 днів
Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактика рецидивів	6 790	День 1–21: 30 мг День 22 і надалі: 20 мг Після щонайменше 6 місяців: 10 мг або 20 мг	21 місяць
Лікування ВТЕ та профілактика рецидивів ВТЕ у новонароджених та дітей (віком до 18 років) після початку стандартної антикоагулянтної терапії	329	Доза, скоригована за масою тіла, для досягнення такої ж експозиції, як і у дорослих, які отримували 20 мг ривароксабану один раз на добу для лікування ТГВ	12 місяців
Попередження інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь	7 750	20 мг	41 місяць
Попередження атеротромботичних явищ у пацієнтів після ГКС	10 225	5 мг або 10 мг відповідно, у комбінації з АСК або у комбінації з АСК та клопідогреєм чи тиклопідинном	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 отримували ривароксабан, повідомляли про такі відзначені побічні реакції як кровотечі (див. розділ «Особливості застосування» та наведений нижче підпункт «Інформація стосовно окремих побічних реакцій»). Найчастішими були повідомлення про носові кровотечі (4,5 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (3,8 %).

Таблиця 2

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

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

Профілактика венозної тромбоемболії у соматичних пацієнтів	12,6 % пацієнтів	2,1 % пацієнтів
Лікування ТГВ, ТЕЛА і профілактика рецидиву	23 % пацієнтів	1,6 % пацієнтів
Лікування ВТЕ та профілактика рецидивів ВТЕ у новонароджених та дітей (віком до 18 років) після початку стандартної антикоагулянтної терапії	39,5 % пацієнтів	4,6 % пацієнтів
Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь	28 на 100 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, відрепортовані та розглянуті.

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

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

[#] З дослідження VOYAGER PAD.

Нижче наведено частоту побічних реакцій, що виникали при застосуванні ривароксабану у дорослих та педіатричних пацієнтів. Побічні реакції узагальнені та описані з використанням класифікації систем органів (MedDRA). У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення їх тяжкості: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота невідома (не може бути встановлена за наявними даними).

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

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

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

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

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

Серцеві порушення: нечасто – тахікардія.

Судинні порушення: часто – артеріальна гіпотензія, гематома.

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

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

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

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

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

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

Системні порушення та стани, пов'язані з місцем застосування лікарського засобу: часто – гарячка^A, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію); нечасто – погане самопочуття (включаючи нездужання); поодинокі – локалізований набряк^A.

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

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

^A Відзначено у ході профілактики ВТЕ у дорослих пацієнтів, яким проводили планову операцію з ендопротезування кульшового або колінного суглобів.

^B Відзначені в ході лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактики їх рецидивів як дуже часті у жінок віком до 55 років.

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

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

Інформація стосовно окремих побічних реакцій

З огляду на фармакологічний механізм дії ривароксабану, застосування Ембокса може супроводжуватися підвищенням ризику виникнення внутрішньої або відкритої кровотечі у будь-яких тканинах та органах, що може призводити до постгеморагічної анемії. Ознаки, симптоми та ступінь тяжкості (включаючи можливий летальний наслідок) відрізняються залежно від локалізації та вираженості кровотечі та/або анемії (див. розділ «Передозування. Лікування кровотеч»). У ході клінічних досліджень кровотечі зі слизових оболонок (наприклад носові кровотечі, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи, включаючи аномальну вагінальну кровотечу або посилення менструальної кровотечі) та анемія зустрічались частіше при довготривалому лікуванні ривароксабаном, ніж при лікуванні антагоністами вітаміну К. Зважаючи на це, окрім належного клінічного спостереження, у відповідних випадках рекомендується проводити лабораторну перевірку показників гемоглобіну / гематокриту з метою виявлення випадків внутрішніх кровотеч для визначення клінічної значущості явних кровотеч. Ризик виникнення кровотечі може бути вищим у певних груп пацієнтів, наприклад у пацієнтів з неконтрольованою тяжкою артеріальною гіпертензією і/або у пацієнтів, які одночасно

приймають лікарський засіб, який впливає на гемостаз (див. розділ «Особливості застосування. Ризик розвитку кровотеч»). Може посилюватись інтенсивність та/або тривалість менструальних кровотеч. Проявами геморагічних ускладнень можуть бути слабкість, блідість, запаморочення, головний біль або набряк нез'ясованої етіології, диспное, шок невідомої етіології. У деяких випадках як наслідок анемії спостерігалися такі симптоми ішемії серця як біль у грудях або стенокардія.

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

Педіатричні пацієнти

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

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

Повідомлення про небажані побічні реакції

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

Термін придатності. 3 роки.

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

Умови зберігання

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

Упаковка

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг: по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у блістері, по 1 або 3 блістери в картонній коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг: по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності
вул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польща

Дата останнього перегляду. *24.09.2026*