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

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КСАРІКС
(XARIX)

Склад:
діюча речовина: ривароксабан (rivaroxaban);
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 2,5 мг ривароксабану;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію лаурилсульфат; гіпромелоза 2910, натрію кроскармелоза; магнію стеарат; оболонка таблетки Opadry Yellow (гіпромелоза 2910, титану діоксид (Е 171), макрогол 400, заліза оксид жовтий (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі, жовті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «2.5» з одного боку та гладкі з іншого боку.

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

Фармакологічні властивості
Фармакодинаміка
Механізм дії
Ривароксабан – високоселективний прямий інгібітор фактора Ха, що має високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактора Ха перериває внутрішній та зовнішній шляхи коагуляційного каскаду, внаслідок чого пригнічується формування тромбіну та утворення тромбу. Ривароксабан безпосередньо не пригнічує активність тромбіну (активованого фактора II) та не впливає на тромбоцити.
Фармакодинамічні ефекти
При застосуванні людям спостерігається дозозалежне пригнічення активності фактора Ха. Ривароксабан проявляє дозозалежний вплив на протромбіновий час (ПЧ), що достовірно корелює з концентрацією у плазмі крові (r = 0,98), якщо для аналізу використовується набір Neoplastin. При використанні інших реагентів результати будуть іншими. Показання щодо ПЧ варто оцінювати в секундах, оскільки міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) відкаліброване й провалідоване тільки для кумаринів і не може використовуватися для інших антикоагулянтів.
У ході клініко-фармакологічного дослідження пригнічення фармакодинаміки ривароксабану у здорових дорослих добровольців (n = 22) проводилась оцінка впливу одноразових доз (50 МО/кг) концентратів протромбінового комплексу (PCC) двох різних типів: PCC із трьох факторів (фактори II, IX та X) та PCC із чотирьох факторів (фактори II, VII, IX та X). При застосуванні PCC із трьох факторів спостерігалося зниження середніх значень ПЧ (Neoplastin) приблизно на 1,0 секунду за 30 хвилин, а на тлі PCC із чотирьох факторів такі значення знизилися приблизно на 3,5 секунди. Натомість PCC із трьох факторів мав потужніший та швидший загальний вплив на пригнічення змін в утворенні ендогенного тромбіну, ніж PCC із чотирьох факторів (див. розділ «Передозування»).
Також ривароксабан дозозалежно збільшує активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і результат HepTest, однак ці параметри не рекомендується використовувати для оцінки

фармакодинамічних ефектів ривароксабану. Під час лікування ривароксабаном у межах стандартної клінічної практики проведення моніторингу параметрів згортання крові не потрібне. Однак у разі клінічної необхідності рівень ривароксабану може бути виміряний за допомогою відкаліброваних кількісних антифактор-Ха-тестів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Клінічна ефективність і безпека

Гострий коронарний синдром (ГКС)

Клінічні дослідження ривароксабану були проведені з метою визначення ефективності ривароксабану для запобігання смерті від серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарда чи інсульту в пацієнтів, які недавно перенесли ГКС (інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST [STEMI], інфаркт міокарда без елевації сегмента ST [NSTEMI] чи нестабільна стенокардія [НС]). У ході базового подвійного сліпого дослідження ATLAS ACS 2 TIMI 51 15526 пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 для лікування в одній із трьох груп: ривароксабан 2,5 мг перорально двічі на добу, ривароксабан 5 мг перорально двічі на добу або плацебо двічі на добу, що застосовувалися разом або тільки з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), або з АСК та тієнопіридином (клопідогрелем або тиклопідином). Пацієнти з ГКС віком до 55 років мали або цукровий діабет, або інфаркт міокарда в анамнезі. Середня тривалість терапії становила 13 місяців, а загальна тривалість терапії становила майже 3 роки. 93,2 % пацієнтів отримували АСК як супутню терапію плюс тієнопіридин та 6,8 % – тільки АСК. Серед пацієнтів, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію, 98,8 % отримували клопідогрель, 0,9 % – тиклопідин та 0,3 % – прасугрель. Пацієнти отримували першу дозу ривароксабану протягом періоду від 24 годин до 7 днів (у середньому 4,7 дня) після госпіталізації, але якнайшвидше після стабілізації ГКС, включаючи процедуру реваскуляризації та коли парентеральна антикоагулянтна терапія може бути припинена.

Обидва режими прийому ривароксабану (2,5 мг двічі на добу та 5 мг двічі на добу на тлі стандартної антитромбоцитарної терапії) були ефективні щодо подальшого зниження частоти серцево-судинних ускладнень. Оскільки режим прийому ривароксабану 2,5 мг двічі на добу призводив до зниження летальності та було отримано дані про менший ризик кровотеч у разі застосування ривароксабану в нижчій дозі, ривароксабан слід застосовувати в дозі 2,5 мг двічі на добу у комбінації з АСК або з АСК та клопідогрелем/тиклопідином для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після ГКС з підвищеним рівнем серцевих біомаркерів.

Порівняно з плацебо ривароксабан значно знижував частоту летальних наслідків від серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарда чи інсульту (первинна комбінована кінцева точка). Перевага була зумовлена зменшенням кількості летальних випадків від серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарда та проявилася досить рано зі збереженням стабільного лікувального ефекту протягом усього періоду терапії (див. таблицю 1). Також значно зменшилася перша вторинна кінцева точка (смерть з усіх причин, інфаркт міокарда, інсульт). Додатковий ретроспективний аналіз показав номінально значуще зниження частоти виникнення тромбозу стента порівняно з плацебо (див. таблицю 1).

Частота випадків масивної кровотечі, не пов'язаної з аортокоронарним шунтуванням, за визначенням TIMI (основний показник безпеки) була вищою у пацієнтів, які отримували ривароксабан, ніж у пацієнтів, яким було призначено плацебо (див. таблицю 3). Однак різниця в частоті розвитку летальних кровотеч, артеріальної гіпотензії, що потребувала лікування внутрішньовенними інотропними лікарськими засобами та хірургічного втручання для зупинки кровотечі, в групах ривароксабану та плацебо була статистично незначущою.

У таблиці 2 представлені результати ефективності ривароксабану у пацієнтів, які перенесли перкутанне коронарне втручання (ПКВ). Результати безпеки в цій підгрупі пацієнтів були порівнянні із загальними результатами безпеки.

Пацієнти з підвищеними біомаркерами (тропоніном або креатинкіназою) та без попереднього інсульту / транзиторної ішемічної атаки (ТІА) становили 80 % досліджувальної популяції. Результати у цій групі пацієнтів також узгоджувалися із загальними результатами ефективності та безпеки.

Таблиця 1. Показники ефективності згідно з дослідженням фази III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Об'єкт дослідження	Пацієнти з нещодавно перенесеним ГКС[a]	
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу, N = 5114, n (%) Відносний ризик (95 % ДІ [довірчий інтервал]), значення p[b]	Плацебо N = 5113, n (%)
Смерть від серцево-судинного захворювання, інфаркт міокарда або інсульт	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97), p = 0,020*	376 (7,4 %)
Смерть з будь-якої причини, інфаркт міокарда або інсульт	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97), p = 0,016*	386 (7,5 %)
Смерть від серцево-судинного захворювання	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86), p = 0,002**	143 (2,8 %)
Смерть з будь-якої причини	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87), p = 0,002**	153 (3,0 %)
Інфаркт міокарда	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09), p = 0,270	229 (4,5 %)
Інсульт	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73), p = 0,562	41 (0,8 %)
Тромбоз стента	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97), p = 0,033**	87 (1,7 %)

[a] Модифікований аналіз популяції всіх рандомізованих пацієнтів.
[b] Порівняно з плацебо; значення p для логрангового критерію.
* Статистична перевага.
** Номінальна значущість.

Таблиця 2. Показники ефективності згідно з дослідженням фази III ATLAS ACS 2 TIMI 51 у пацієнтів, які перенесли перкутанне коронарне втручання (ПКВ)

Об'єкт дослідження	Пацієнти з нещодавно перенесеним ГКС після ПКВ[a]	
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу, N = 3114, n (%) Відносний ризик (95 % ДІ [довірчий інтервал]), значення p[b]	Плацебо N = 3096, n (%)
Смерть від серцево-судинного захворювання, інфаркт міокарда або інсульт	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17), p = 0,572	165 (5,3 %)
Смерть з будь-якої причини, інфаркт міокарда або інсульт	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89), p = 0,013**	45 (1,5 %)
Смерть від серцево-судинного захворювання	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01), p = 0,053	49 (1,6 %)
Смерть з будь-якої причини	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33), p = 0,829	113 (3,6 %)
Інфаркт міокарда	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31), p = 0,360	21 (0,7 %)
Інсульт	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95), p = 0,026**	71 (2,3 %)
Тромбоз стента	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17), p = 0,572	165 (5,3 %)

[a] Модифікований аналіз популяції всіх рандомізованих пацієнтів.
[b] Порівняно з плацебо; значення p для логрангового критерію.
** Номінальна значущість.

Таблиця 3. Показники безпеки за даними дослідження фази III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Об'єкт дослідження	Пацієнти з нещодавно перенесеним ГКС[a]

Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу, N = 5115, n (%) Відносний ризик (95 % ДІ), значення p[b]	Плацебо N = 5125, n (%)
Масивні кровотечі, не пов'язані з аортокоронарним шунтуванням за визначенням TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77), p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Летальні кровотечі	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89), p = 0,450	9 (0,2 %)
Симптомний внутрішньочерепний крововилив	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86), p = 0,037	5 (0,1 %)
Артеріальна гіпотензія, що потребувала лікування внутрішньовенними інотропними препаратами	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Хірургічне втручання з приводу кровотечі, що не спиняється	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Переливання більше 4 одиниць крові протягом 48 годин	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

[a] Популяція пацієнтів, у якій проводиться оцінка безпеки і яка отримує лікування.
[b] Порівняно з плацебо; значення p для логрангового критерію.
* Статистично значущий показник.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) / захворювання периферичних артерій (ЗПА)

У ході дослідження фази III COMPASS (27395 пацієнтів) продемонстровано ефективність та безпеку ривароксабану для профілактики серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, інсульту у пацієнтів з ІХС або симптомним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) із високим ризиком ішемічних явищ. Пацієнти були під спостереженням у середньому протягом 23 місяців та максимум – протягом 3,9 року.

Усі пацієнти (78,0 % – чоловіки, 22,0 % – жінки) були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 для лікування в одній із трьох груп: ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу, ривароксабан 5 мг 2 рази на добу або тільки АСК 100 мг 1 раз на добу та їх відповідні плацебо.

Пацієнти без необхідності тривалого лікування інгібіторами протонної помпи були рандомізовані для отримання пантопразолу або плацебо.

Пацієнти з ІХС мали ІХС з багатосудинним ураженням та/або перенесений інфаркт міокарда. Для пацієнтів віком до 65 років необхідними критеріями включення у дослідження були атеросклероз із залученням щонайменше двох судинних басейнів або щонайменше із двома додатковими факторами ризику.

Пацієнти із захворюванням периферичних артерій мали або перенесені хірургічні втручання, такі як коронарне шунтування або перкутанна транслюмінарна ангіопластика, або ампутацію стопи у зв'язку із захворюванням артеріальних судин, або переміжну кульгавість із співвідношенням артеріального тиску нижніх кінцівок до артеріального тиску верхніх кінцівок < 0,90, або значущий стеноз периферичної артерії, або перенесену каротидну реваскуляризацію, або безсимптомний стеноз сонної артерії ≥ 50 %.

Критеріями виключення були, зокрема, необхідність призначення подвійної антиагрегантної терапії або інших не-АСК-антиагрегантів, або пероральних антикоагулянтів. Також виключалися пацієнти із високим ризиком розвитку кровотеч або серцевою недостатністю з фракцією викиду < 30 %, або III чи IV функціональним класом за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів, або будь-яким перенесеним протягом останнього місяця ішемічним нелакунарним інсультом, або геморагічним чи лакунарним інсультом в анамнезі.

Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу перевершував АСК 100 мг у зниженні ризику комбінації явищ серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда та інсульту (див. таблицю 4).

У пацієнтів, які лікувалися ривароксабаном 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу порівняно з АСК 100 мг, відзначалася достовірно вища частота явищ первинного показника безпеки (масивна кровотеча за модифікованим визначенням ISTH) (див. таблицю 4).
Перевага ривароксабану 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу порівняно з АСК 100 мг спостерігалася для первинного показника ефективності відносного ризику (ВР); ВР = 0,89 (95 % ДІ 0,7–1,1) у пацієнтів ≥ 75 років (частота явищ 6,3 % порівняно з 7,0 %) та ВР = 0,70 (95 % ДІ 0,6–0,8) у пацієнтів < 75 років (3,6 % порівняно з 5,0 %). Підвищення ризику випадків масивної кровотечі за модифікованим визначенням ISTH становило ВР = 2,12 (95 % ДІ 1,5–3,0) у пацієнтів ≥ 75 років (5,2 % порівняно з 2,5 %) та ВР = 1,53 (95 % ДІ 1,2–1,9) у пацієнтів < 75 років (2,6 % порівняно з 1,7 %).
Застосування пантопразолу у дозі 40 мг 1 раз на добу додатково до антитромботичного лікарського засобу у пацієнтів, які не мали клінічної потреби в інгібіторах протонної помпи, не виявило переваг у профілактиці уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (а саме сукупності явищ кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту або обструкції чи перфорації верхніх відділів шлунково-кишкового тракту); частота порушень із боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту становила 0,39 на 100 пацієнтороків у групі застосування пантопразолу в дозі 40 мг 1 раз на добу та 0,44 на 100 пацієнтороків у групі застосування плацебо 1 раз на добу.

Таблиця 4. Показники ефективності за даними дослідження фази III COMPASS

Об'єкт дослідження	Пацієнти з ІХС/ЗПА [a]					
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу N = 9152		АСК 100 мг 1 раз на добу N = 9126		Відносний ризик (95 % ДІ), значення p[b)]	
	Пацієнти з порушеннями	КМ %	Пацієнти з порушеннями	КМ %	ВР (95 % ДІ)	значення p[b]
Інсульт, інфаркт міокарда або смерть від серцево-судинного захворювання	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
Інсульт	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
Інфаркт міокарда	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
Смерть від серцево-судинного захворювання	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Смерть з будь-якої причини	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Гостра ішемія кінцівки	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

[a] Статистичний аналіз усіх рандомізованих пацієнтів, первинний аналіз.
[b] Порівняно з АСК 100 мг; значення p для логрангового критерію.
* Статистично значуще зниження частоти явищ первинного показника ефективності.
ДІ – довірчий інтервал.
КМ % – оцінка кумулятивного ризику, розрахована на 900-му дні за Капланом – Маєром.

Таблиця 5. Показники безпеки за даними дослідження фази III COMPASS

Об'єкт дослідження	Пацієнти з ІХС/ЗПА[a]		
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу, N = 9152, n (кумулятивний ризик, %)	АСК 100 мг 1 раз на добу N = 9126, n (кумулятивний ризик, %)	Відносний ризик (95 % ДІ), значення p[b]
Масивні кровотечі (модифіковане визначення, ISTH)	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05), p < 0,00001
Летальні кровотечі	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33), p = 0,32164
Симптомна кровотеча у критичний орган (нелетальна)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86), p = 0,19679
Кровотеча у місці хірургічного втручання, що потребує повторного оперативного втручання (нелетальна, не у критичний орган)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14), p = 0,65119
Кровотеча, що призвела до госпіталізації (нелетальна, не у критичний орган, не потребує повторного оперативного втручання)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41), p < 0,00001
З перебуванням у госпіталі вночі	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46), p < 0,00001
Без перебування у госпіталі вночі	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92), p = 0,04983
Масивна шлунково-кишкова кровотеча	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89), p < 0,00001
Масивна внутрішньочерепна кровотеча	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00), p = 0,59858

[a] Статистичний аналіз усіх рандомізованих пацієнтів, первинний аналіз.
[b] Порівняно з АСК 100 мг; значення p для логрангового критерію.
ДІ – довірчий інтервал.
Кумулятивний ризик – оцінка за Капланом – Маєром на 30-му місяці.
ISTH – Міжнародне товариство з вивчення тромбозу та гемостазу.

Пацієнти після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки з приводу симптомного ЗПА

У ключовому подвійному сліпому дослідженні фази III VOYAGER PAD 6564 пацієнти після нещодавно перенесеної успішної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки (хірургічної або ендоваскулярної, включаючи гібридні процедури) з приводу симптомного ЗПА були рандомізовані в одну з двох груп антитромботичної терапії: 2,5 мг ривароксабану 2 рази на добу в поєднанні з 100 мг АСК 1 раз на добу або 100 мг АСК 1 раз на добу у співвідношенні 1:1. Пацієнтам дозволялося додатково отримувати стандартну дозу клопідогрелю 1 раз на добу протягом 6 місяців. Метою дослідження було продемонструвати ефективність та безпеку застосування ривароксабану у комбінації з АСК для попередження інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, смерті від серцево-судинного захворювання, гострої ішемії кінцівки або великої ампутації судинної етіології у пацієнтів після нещодавніх успішних процедур

реваскуляризації нижніх кінцівок з приводу симптомного ЗПА. У дослідженні брали участь пацієнти віком ≥ 50 років із задокументованим симптомним атеросклеротичним ЗПА нижніх кінцівок середнього та тяжкого ступеня, що підтверджувалося клінічно (тобто функціональні обмеження), анатомічно (тобто візуалізація ознак ЗПА дистальніше зовнішньої клубової артерії) та гемодинамічно (кісточково-плечовий індекс [ABI] ≤ 0,80 або пальцево-плечовий індекс [TBI] ≤ 0,60 для пацієнтів без анамнезу реваскуляризації кінцівок або ABI ≤ 0,85, або TBI ≤ 0,65 для пацієнтів з реваскуляризацією кінцівки в анамнезі). Виключалися пацієнти, які потребували подвійної антитромбоцитарної терапії протягом > 6 місяців або будь-якої додаткової антитромбоцитарної терапії, крім АСК та клопідогрелю, або пероральної антикоагулянтної терапії, а також пацієнти із внутрішньочерепною кровотечею, інсультом або ТІА в анамнезі та пацієнти з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації < 15 мл/хв.

Середня тривалість спостереження склала 24 місяці, а максимальний період спостереження — 4,1 року. Середній вік зарахованих пацієнтів становив 67 років, а 17 % пацієнтів були віком > 75 років. Середній час від індексної процедури реваскуляризації до початку досліджуваного лікування становив 5 днів у загальній популяції (6 днів після операції та 4 дні після ендоваскулярної реваскуляризації, включаючи гібридні процедури). В цілому 53,0 % пацієнтів отримували короткочасну фонову терапію клопідогрелем із середньою тривалістю 31 день. Згідно з протоколом дослідження, лікування можна було розпочати якомога швидше, але не пізніше ніж через 10 днів після успішної відповідної процедури реваскуляризації та після забезпечення гемостазу.

Ривароксабан у дозі 2,5 мг 2 рази на добу у поєднанні з АСК 100 мг 1 раз на добу був кращим у зниженні частоти явищ первинної комбінованої кінцевої точки (інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, смерті від серцево-судинного захворювання, гострої ішемії кінцівки та великої ампутації судинної етіології) порівняно лише з АСК (див. таблицю 5). Частота явищ первинного показника безпеки (масивних кровотеч за визначенням TIMI) була вищою у пацієнтів, які отримували ривароксабан та АСК, без збільшення частоти летальних або внутрішньочерепних кровотеч (див. таблицю 7).

Вторинні показники ефективності перевіряли у заздалегідь визначеному ієрархічному порядку (див. таблицю 6).

Таблиця 6. Показники ефективності за даними дослідження фази III VOYAGER PAD

Об'єкт дослідження	Пацієнти після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки через симптоматичне ЗПА[a)]		
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу N = 3286, n (кумулятивний ризик, %)[c)]	АСК 100 мг 1 раз на добу N = 3278, n (кумулятивний ризик, %)[c)]	Відносний ризик (95 % ДІ), значення p[d)]
Первинний показник ефективності[b)]	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96), p = 0,0043[e), *]
Інфаркт міокарда	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
Смерть від серцево-судинного захворювання	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
Смерть з будь-якої причини	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
Гостра ішемія кінцівки[f]	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
Велика ампутація судинної етіології	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Вторинні показники ефективності			

Незапланована реваскуляризація індексної кінцівки при рецидивній ішемії кінцівки	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99), p = 0,0140[e], *
Госпіталізація з приводу коронарного або периферичного ускладнення (тієї чи іншої нижньої кінцівки) тромботичної етіології	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85), p < 0,0001[e], *
Смерть з будь-якої причини	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
Явища ВТЕ	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

[a] Статистичний аналіз усіх рандомізованих пацієнтів, первинний аналіз; оцінка Незалежним комітетом із вирішення клінічних питань.
[b] Комбінована кінцева точка – випадки інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, смерті від серцево-судинних захворювань (смерть від серцево-судинних захворювань та невідома причина смерті), гострої ішемії кінцівки та великої ампутації судинної етіології.
[c] Враховується лише перше виникнення явища, що аналізується, в межах обсягу даних від суб'єкта.
[d] ВР (95 % ДІ) базується на моделі пропорційної небезпеки Кокса, стратифікованій за типом процедури та застосуванням клопідогрелю з лікуванням як єдиним коваріатом.
[e] Одностороннє значення p базується на логарифмічному тесті, стратифікованому за типом процедури та застосуванням клопідогрелю з лікуванням як фактором.
[f] Гостра ішемія кінцівки визначається як раптове значне погіршення перфузії кінцівки або з новим дефіцитом пульсу, або як таке, що потребує терапевтичного втручання (тобто тромболізису або тромбектомії, або термінової реваскуляризації), і що потребує госпіталізації.
* Зниження показника ефективності було статистично достовірно більшим.

Таблиця 7. Показники безпеки за даними дослідження фази III VOYAGER PAD

Об'єкт дослідження	Пацієнти після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки через симптоматичне ЗПА[a]		
Лікувальна доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК 100 мг 1 раз на добу N = 3256, n (кумулятивний ризик, %)[b]	АСК 100 мг 1 раз на добу N = 3248, n (кумулятивний ризик, %)[b]	Відносний ризик (95 % ДІ)[c], значення p[d]
Масивна кровотеча за визначенням TIMI (пов'язана із шунтуванням коронарної артерії / не пов'язана із шунтуванням коронарної артерії)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10), p = 0,0695
Смертельна кровотеча	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
Внутрішньочерепна кровотеча	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
Очевидна кровотеча, пов'язана з падінням гемоглобіну на ≥ 50 г/л / гематокриту на ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
ISTH велика кровотеча	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84),

			p = 0,0068
Летальна кровотеча	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
Нелетальна кровотеча у критичний орган	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
ISTH клінічно значуща невелика кровотеча	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

[a] Статистичний аналіз усіх рандомізованих пацієнтів, які прийняли щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу; оцінка Незалежним комітетом із вирішення клінічних питань.
[b] n – кількість пацієнтів з ускладненнями; N – кількість пацієнтів із ризиком; % – 100 • n/N, n/100 пацієнтороків – відношення кількості суб'єктів з випадками ускладнень до сукупного часу ризику.
[c] ВР (95 % ДІ) базується на моделі пропорційної небезпеки Кокса, стратифікованій за типом процедури та застосуванням клопідогрелю з лікуванням як єдиним коваріатом.
[d] Двостороннє значення p базується на логарифмічному тесті, стратифікованому за типом процедури та застосуванням клопідогрелю з лікуванням як фактором.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) із серцевою недостатністю

Дослідження COMMANDER HF включало 5022 пацієнтів із серцевою недостатністю та вираженою ІХС після госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності (СН), яких було рандомізовано в групу, що отримувала ривароксабан 2,5 мг двічі на добу (N = 2507), та групу, що отримувала плацебо (N = 2515). Загальна медіана тривалості лікування становила 504 дні.

У пацієнтів мала бути симптомна СН протягом принаймні 3 місяців із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ≤ 40 %, задокументованою протягом року напередодні включення у дослідження. На початку дослідження медіана фракції викиду становила 34 % (IQR: 28–38 %); 53 % пацієнтів мали СН III чи IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA).

Первинний аналіз ефективності (тобто сукупність випадків смерті з усіх причин, інфаркту міокарда або інсульту) не показав статистично значущої різниці між групою ривароксабану2,5 мг 2 рази на добу та групою плацебо з ВР = 0,94 (95 % ДІ 0,84–1,05), p = 0,270. Показник смертності з усіх причин не відрізнявся в групах ривароксабану та плацебо за кількістю випадків (частота випадків на 100 пацієнтороків; 11,41 проти 11,63, ВР = 0,98; 95 % ДІ 0,87–1,10; p = 0,743). Частота випадків інфаркту міокарда на 100 пацієнтороків у групах ривароксабану та плацебо становила 2,08 та 2,52 (ВР = 0,83; 95 % ДІ 0,63–1,08; p = 0,165), а частота випадків інсульту на 100 пацієнтороків – 1,08 та 1,62 (ВР = 0,66; 95 % ДІ 0,47–0,95; p = 0,023) відповідно. Основний показник безпеки (тобто сукупність летальних кровотеч або кровотеч у критичний орган, що можуть призвести до стійкої втрати працездатності, спостерігався у 18 (0,7 %) пацієнтів у групі лікування ривароксабаном 2,5 мг двічі на добу та у 23 (0,9 %) пацієнтів у групі плацебо (ВР = 0,80; 95 % ДІ 0,43–1,49; p = 0,484). У групі ривароксабану спостерігалося статистично значуще підвищення частоти випадків масивної кровотечі за визначенням ISTH порівняно з плацебо (частота випадків на 100 пацієнтороків: 2,04 та 1,21 (ВР = 1,68; 95 % ДІ 1,18–2,39; p = 0,003) відповідно).

У підгрупі пацієнтів із легкою та помірною серцевою недостатністю ефекти лікування ривароксабаном у дослідженні COMPASS були аналогічними до тих, що спостерігалися в усій популяції дослідження (див. розділ «Ішемічна хвороба серця (ІХС) / захворювання периферичних артерій (ЗПА)» вище).

Пацієнти з позитивними результатами тесту для трьох антифосфоліпідних антитіл

Ривароксабан було порівняно з варфарином у пацієнтів з тромбозом в анамнезі з діагностованим антифосфоліпідним синдромом (АФС) з високим ризиком тромбоемболічних явищ (позитивні результати щодо всіх трьох антифосфоліпідних антитіл: вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла, анти-бета-2-глікопротеїн-I-антитіла) у рандомізованому відкритому мультицентровому спонсорованому дослідниками клінічному випробуванні із «заслепленою» оцінкою кінцевої точки. Дослідження було припинено достроково після включення 120 пацієнтів внаслідок зростання частоти тромбоемболічних явищ у пацієнтів, які приймали ривароксабан. Середній період спостереження становив 569 днів, 59 пацієнтів було рандомізовано в групу

застосування ривароксабану в дозі 20 мг (15 мг для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв) і 61 – варфарину (МНВ 2,0–3,0). Тромботичні явища були у 12 % пацієнтів, рандомізованих у групу застосування ривороксабану (4 ішемічних інсульти та 3 інфаркти міокарда). Не було зареєстровано тромбоемболічних явищ у пацієнтів, рандомізованих у групу застосування варфарину. Великі кровотечі спостерігалися у 4 пацієнтів (7 %) групи ривароксабану та 2 пацієнтів (3 %) групи варфарину.

Застосування дітям

Європейська медична агенція відмовилася від права вимагати виконання зобов'язання щодо подання результатів досліджень із застосуванням ривароксабану усім підгрупам дітей для попередження тромбоемболічних ускладнень (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика

Всмоктування

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

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

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

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

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

Розподіл

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

Метаболізм і виведення з організму

Ривароксабан виводиться переважно у формі метаболітів (приблизно ⅔ прийнятої дози), причому половина з них виводиться нирками, а інша половина – з калом. ⅓ дози підлягає прямій нирковій екскреції із сечею у вигляді незміненої активної речовини, головним чином за допомогою активної ниркової секреції.

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

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

Незмінений ривароксабан відіграє найбільш важливу роль у людській плазмі, важливі або активні циркулюючі метаболіти в плазмі не виявлені. Ривароксабан, системний кліренс якого становить приблизно 10 л/год, може бути віднесений до лікарських речовин з низьким рівнем кліренсу. Після внутрішньовенного введення дози 1 мг період напіввиведення становить близько 4,5 години. При пероральному застосуванні елімінація обмежується швидкістю абсорбції.

Термінальний період напіввиведення ривароксабану із плазми крові становить від 5 до 9 годин у молодих пацієнтів і від 11 до 13 годин – у пацієнтів літнього віку.

Особливі категорії

Стать

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

Пацієнти літнього віку

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

Маса тіла пацієнта

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

Етнічні особливості

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

Печінкова недостатність

У хворих на цироз печінки з легкою печінковою недостатністю (клас А за класифікацією Чайлда – П'ю) спостерігали лише незначні відмінності фармакокінетики ривароксабану (у середньому 1,2-разове збільшення показників AUC), що майже збігалися з параметрами, відміченими 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 підвищувалась у 2,6 раза. У цих пацієнтів також відзначали знижене виведення ривароксабану із сечею, характерне для пацієнтів з нирковою недостатністю середньої тяжкості. Немає даних щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки.

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

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

Ниркова недостатність

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

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

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

З огляду на високе зв'язування з білками плазми крові виведення ривароксабану з організму під час діалізу є малоймовірним. Не рекомендується застосовувати препарат пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв. Ривароксабан слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкою

нирковою недостатністю із кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні дані, відзначені у хворих

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

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки

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

Застосування дітям

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

Доклінічні дані з безпеки

Існуючі доклінічні дані, отримані в ході традиційних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності одноразової дози, фототоксичності, генотоксичності, канцерогенного потенціалу та репродуктивної токсичності, вказують на відсутність будь-яких специфічних ризиків для людини.

Реакції, відзначені під час досліджень токсичності багаторазових доз, були зумовлені переважно надмірною фармакологічною активністю ривароксабану.

Не відзначено жодного впливу на фертильність самців чи самок тварин. У ході досліджень на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність, пов'язана з фармакологічним механізмом дії ривароксабану (зокрема, геморагічні ураження). При клінічно значущих плазмових концентраціях спостерігалася ембріофетальна токсичність (постімплантаційні втрати, затримка/прогресування окостеніння, розсіяні світлозабарвлені плями) та підвищена частота загальних мальформацій і плацентарних змін. У ході пренатальних та постнатальних досліджень на щурах спостерігалася знижена життєздатність потомства при дозуванні, що було токсичним для самок.

Клінічні характеристики

Показання

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

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

Протипоказання

- Підвищена чутливість до ривароксабану або до допоміжних речовин лікарського засобу.
- Клінічно значуща активна кровотеча.

- Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч. Вони можуть включати наявні на даний момент або нещодавно виявлені виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні новоутворення з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесену травму головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку чи очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, виявлене чи підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні внутрішньоспінальні чи внутрішньоцеребральні судинні аномалії.
- Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, наприклад із нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин), похідними гепарину (фондапаринукс), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігатрану етексилат, апіксабан), окрім специфічних обставин переходу на антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або випадків, коли нефракціонований гепарин призначають у дозах, необхідних для забезпечення функціонування катетера центральних вен чи артерій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Супутня терапія ГКС з використанням антиагрегантних засобів у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).
- Супутня терапія ІХС/ЗПА з використанням АСК у пацієнтів із геморагічним або лакунарним інсультом в анамнезі або з будь-яким інсультом, перенесеним протягом останнього місяця (див. розділ «Особливості застосування»).
- Захворювання печінки, що асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класів 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»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інгібітори CYP3A4 та P-gp

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

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

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

У пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня, на відміну від пацієнтів із нормальною функцією нирок, при застосуванні еритроміцину (500 мг 3 рази на добу) відзначали 1,8-кратне зростання середнього значення AUC та 1,6-кратне збільшення C_{max} ривароксабану. У пацієнтів з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості на тлі застосування еритроміцину

спостерігали збільшення середнього значення AUC ривароксабану в 2 рази і підвищення C_{max} ривароксабану в 1,6 раза порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Вплив еритроміцину є адитивним до явищ ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Антикоагулянти

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

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) / інгібітори агрегації тромбоцитів

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

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

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

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

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) / інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (ІЗЗСН)

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

Варфарин

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

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

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

Між варфарином та ривароксабаном не відзначено фармакокінетичної взаємодії.

Індуктори CYP3A4

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

Інші препарати супутньої терапії

Не відзначалося клінічно значущих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному застосуванні ривароксабану з мідазоламом (субстрат CY3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатином (субстрат CYP3A4 та P-gp) або омепразолом (інгібітор протонної помпи). Ривароксабан не пригнічує і не індукує жодну з основних ізоформ CYP, наприклад CYP3A4.

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

Вплив на лабораторні параметри

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

Особливості застосування

У пацієнтів з ГКС вивчалися ефективність та безпека застосування лікарського засобу, що містить ривароксабан 2,5 мг 2 рази на добу разом з антитромбоцитарним засобом АСК або АСК з клопідогрелем/тиклопідином.

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

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

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

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

Ризик розвитку кровотеч

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

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

У певних категорій пацієнтів, згідно із зазначеним нижче, спостерігається підвищений ризик розвитку кровотеч. З огляду на цей факт доцільність застосування лікарського засобу Ксарікс у комбінації з двокомпонентною антиагрегантною терапією пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення кровотечі має бути ретельно виважена з урахуванням користі щодо попередження

атеротромботичних явищ. Крім цього, такі пацієнти після початку лікування повинні перебувати під пильним наглядом для виявлення симптомів геморагічних ускладнень та анемії (див. розділ «Побічні реакції»).
При будь-якому зниженні рівня гемоглобіну або артеріального тиску нез'ясованої етіології необхідно виявити джерело кровотечі.
Незважаючи на те, що лікування ривароксабаном не вимагає моніторингу його експозиції, визначення рівня ривароксабану за допомогою відкаліброваних кількісних тестів антифактора Ха може виявитися корисним у виняткових ситуаціях, коли відомості про експозицію ривароксабану можуть вплинути на прийняття клінічних рішень, зокрема при передозуванні та екстрених хірургічних втручаннях (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Ниркова недостатність
У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація ривароксабану у плазмі крові може суттєво підвищуватися (у середньому в 1,6 раза), збільшуючи ризик кровотечі. Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Ксарікс пацієнтам із кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв. Не рекомендується призначати препарат пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Спосіб застосування та дози»).
Лікарський засіб Ксарікс необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв), які супутньо застосовують препарати, що призводять до підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Взаємодія з іншими лікарськими засобами
Призначення лікарського засобу Ксарікс пацієнтам, які отримують системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи (наприклад, кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом і посаконазолом) або інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, ритонавіром), не рекомендується. Ці лікарські засоби є активними інгібіторами одночасно ізоферментів CYP 3A4 та P-gp. Як наслідок, ці лікарські засоби можуть підвищувати концентрацію ривароксабану в плазмі крові до клінічно значущого рівня (в середньому у 2,6 раза), що підвищує ризик кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Необхідно з обережністю призначати ривароксабан пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що впливають на гемостаз, наприклад НПЗП, АСК та інгібітори агрегації тромбоцитів або СІЗЗС та ІЗЗСН. При призначенні пацієнтам із ризиком виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту слід розглянути питання про проведення відповідного профілактичного лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Пацієнти, які отримували Ксарікс та антитромбоцитарні лікарські засоби, повинні продовжувати попередньо розпочату супутню терапію НПЗП лише в тому разі, якщо користь від його застосування перевищує ризик кровотечі.
Інші фактори ризику розвитку кровотеч
Лікарський засіб Ксарікс, як і інші антитромботичні препарати, не рекомендується застосовувати при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі, у тому числі при наявності:
- вродженої або набутої патології згортання крові;
- неконтрольованої тяжкої артеріальної гіпертензії;
- іншого шлунково-кишкового захворювання без виразок в активній стадії, що може потенційно призводити до геморагічних ускладнень (наприклад, запальне захворювання кишечнику, езофагіт, гастрит та гастроезофагеальна рефлюксна хвороба);
- судинної ретинопатії;
- бронхоектазу або легеневої кровотечі в анамнезі.

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з ГКС та ІХС/ЗПА, які мають:
- вік ≥ 75 років та одночасно отримують АСК або АСК із клопідогрелем чи тиклопідином. Необхідно регулярно проводити оцінку користі/ризику проведеного лікування у кожного окремого пацієнта;
- низьку масу тіла (< 60 кг) та одночасно отримують АСК або АСК із клопідогрелем чи тиклопідином;

- ІХС із тяжкою симптомною серцевою недостатністю. Дані дослідження свідчать про те, що такі пацієнти можуть отримати меншу користь від лікування ривароксабаном (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти з онкологічним захворюванням

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

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

Пацієнти зі штучними клапанами серця

Ривароксабан не слід застосовувати для тромбопрофілактики пацієнтам, які нещодавно перенесли транскатетерну заміну аортального клапана (ТЗАК). Безпека та ефективність ривароксабану не вивчались у пацієнтів зі штучними серцевими клапанами, тому відсутні дані, які підтверджують, що препарат забезпечує достатню антикоагуляцію у цієї групи пацієнтів. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Ксарікс 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 підвищити ризик повторних тромботичних явищ порівняно з такими при терапії антагоністами вітаміну К.

Пацієнти з інсультом та/або ТІА в анамнезі

Пацієнти з гострим коронарним синдромом (ГКС)

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

Пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) / захворюванням периферичних артерій (ЗПА)

Пацієнти з ІХС / ЗПА із геморагічним або лакунарним інсультом в анамнезі або з ішемічним нелакунарним інсультом, перенесеним протягом останнього місяця, не досліджувалися (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки з приводу симптомного ЗПА з попереднім інсультом або ТІА не досліджувалися. Якщо пацієнт отримує подвійну антитромбоцитарну терапію, слід уникати застосування лікарського засобу Ксарікс 2,5 мг.

Спинномозкова (епідуральна/спінальна) анестезія або пункція

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

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

Відсутній клінічний досвід застосування ривароксабану 2,5 мг та антитромбоцитарних лікарських засобів у таких ситуаціях. Слід припинити застосування інгібітора агрегації тромбоцитів згідно з інструкцією для медичного застосування відповідного лікарського засобу.
Для зниження потенційного ризику кровотечі, асоційованої з одночасним застосуванням ривароксабану і 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 в окремого пацієнта невідомий.
Рекомендації щодо дозування препарату до та після інвазивних процедур і оперативного втручання
У разі необхідності інвазивних процедур або хірургічних втручань прийом лікарського засобу Ксарікс 2,5 мг слід припинити як мінімум за 12 годин до початку втручання, якщо це можливо та базується на клінічному рішенні лікаря. Якщо оперативне втручання можна відстрочити та антитромбоцитарний ефект не відповідає необхідному рівню, прийом інгібіторів агрегації тромбоцитів необхідно припинити відповідно до інструкції для медичного застосування препарату. Якщо процедуру не можна відкласти, слід оцінити підвищення ризику виникнення кровотечі залежно від терміновості втручання.
Застосування лікарського засобу Ксарікс потрібно відновити якнайшвидше після інвазивної процедури або хірургічного втручання, як тільки досягнуто адекватного гемостазу та якщо застосування препарату дозволяє клінічна ситуація в цілому, що встановлено лікарем (див. розділ «Фармакокінетика»).
Пацієнти літнього віку
Ризик розвитку кровотеч може збільшуватися з віком (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Дерматологічні реакції
Серйозні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз та DRESS-синдром (реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами), у зв'язку із застосуванням ривароксабану зареєстровано у післяреєстраційний період (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик цих реакцій у пацієнтів, ймовірно, є найвищим на початку терапії: поява реакцій у більшості випадків відбувалася протягом перших тижнів лікування. При перших проявах тяжких шкірних висипів (наприклад, генералізація, інтенсифікація та/або утворення пухирів) або будь-яких інших ознаках гіперчутливості у поєднанні з ураженням слизової оболонки слід припинити застосування ривароксабану.
Інформація про допоміжні речовини
Лікарський засіб Ксарікс містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими захворюваннями, що супроводжуються непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози, не повинні застосовувати цей препарат.
Жінки репродуктивного віку / контрацепція
Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ривароксабан лише з ефективною контрацепцією.

Застосування у період вагітності або годування груддю
Вагітність
Безпека та ефективність при застосуванні ривароксабану вагітним жінкам не встановлені. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Через потенційну репродуктивну токсичність, значний ризик виникнення кровотеч та дані щодо проходження ривароксабану через плацентарний бар'єр застосування ривароксабану під час вагітності протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування ривароксабаном.
Годування груддю
Безпека та ефективність при застосуванні ривароксабану жінкам, які годують груддю, не встановлені. У результаті досліджень на тваринах встановлено, що ривароксабан виділяється у

грудне молоко. Відповідно, ривароксабан протипоказаний до застосування у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/призупинення терапії.

Фертильність

Спеціальні дослідження з оцінки впливу ривароксабану на фертильність людини не проводились. У результаті дослідження фертильності самців та 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

Рекомендована доза 2,5 мг 2 рази на добу.

- *Гострий коронарний синдром (ГКС)*

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

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

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

- *Ішемічна хвороба серця (ІХС) / захворювання периферичних артерій (ЗПА)*

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

У пацієнтів після успішної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки (хірургічної або ендоваскулярної, включаючи гібридні процедури) з приводу симптомного ЗПА лікування не слід розпочинати до досягнення гемостазу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Тривалість лікування потрібно визначати для кожного окремого пацієнта на основі регулярної оцінки стану, беручи до уваги співвідношення ризиків розвитку ішемічних порушень і кровотеч.

- *ГКС, ІХС / ЗПА*

Одночасне застосування з антиагрегантною терапією

У пацієнтів із гострим тромботичним явищем або після судинної процедури при необхідності проведення подвійної антиагрегантної терапії продовження застосування лікарського засобу Ксарікс 2,5 мг 2 рази на добу слід оцінювати з урахуванням характеру явища чи процедури та режиму антиагрегантної терапії.

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

- з нещодавно перенесеним ГКС – у комбінації з АСК та клопідогрелем/тиклопідином (див. розділ «Показання»);
- після нещодавно перенесеної процедури реваскуляризації нижньої кінцівки з приводу симптомного ЗПА – у комбінації з АСК та, якщо було доцільно, короткостроковим застосуванням клопідогрелю (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Пропуск прийому таблетки

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

Перехід з антагоністів вітаміну К (АВК) на Ксарікс

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

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

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

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

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на лікарський засіб Ксарікс

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

Перехід з лікарського засобу Ксарікс на парентеральні антикоагулянти

Першу дозу парентерального антикоагулянту ввести тоді, коли потрібно було застосовувати наступну дозу лікарського засобу Ксарікс.

Застосування особливим категоріям пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

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

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

Пацієнти з порушенням функції печінки

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

Пацієнти літнього віку

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

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

Маса тіла

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

Стать
Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).
Спосіб застосування
Для перорального застосування.
Лікарський засіб Ксарікс можна приймати незалежно від вживання їжі (див. розділи «Фармакокінетика» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Подрібнення таблетки
Лікарський засіб Ксарікс призначений для перорального застосування.
Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі (див. розділи «Фармакокінетика» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Пацієнтам, які не можуть ковтати цілі таблетки, таблетку Ксарікс можна подрібнити та змішати з водою або яблучним пюре безпосередньо перед застосуванням та приймати перорально. Подрібнену таблетку Ксарікс також можна вводити через назогастральний або шлунковий зонд (див. розділ «Фармакокінетика»).
Таблетки можна подрібнити та суспендувати у 50 мл води і ввести за допомогою назогастрального зонда або шлункового зонда для годування після перевірки правильності його розташування у шлунку, після чого зонд слід промити водою. Оскільки всмоктування ривароксабану залежить від місця введення активної речовини, слід уникати введення ривароксабану в дистальний відділ шлунка, оскільки це може призвести до зменшення абсорбції і, отже, до зменшення дії активної речовини. Після введення таблеток по 2,5 мг немає необхідності одразу вводити ентеральне годування.

Діти
Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу Ксарікс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, у дітей віком до 18 років не вивчали. Дані з цього приводу відсутні. Тому не рекомендується застосовувати Ксарікс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, дітям віком до 18 років.

Передозування
Зафіксовані поодинокі випадки передозування до 1960 мг. У разі передозування пацієнта слід ретельно оглянути щодо таких ускладнень, як кровотеча, або щодо інших побічних реакцій (див. «Лікування кровотеч» нижче). Внаслідок обмеженої абсорбції при введенні препарату у дозах, що значно перевищують терапевтичні (50 мг або вище), очікується ефект насичення без подальшого зростання середнього рівня у плазмі крові.
Наявний специфічний нейтралізуючий засіб (андексанет альфа), який протидіє фармакологічним ефектам ривароксабану (див. коротку характеристику препарату андексанет альфа). При передозуванні для зменшення всмоктування ривароксабану можна застосовувати активоване вугілля.
Лікування кровотеч
При виникненні у пацієнта, який отримує ривароксабан, ускладнень у вигляді кровотечі слід відкласти прийом наступної дози ривароксабану або припинити лікування залежно від ситуації. Період напіввиведення ривароксабану становить приблизно 5–13 годин (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікування слід призначати індивідуально, залежно від інтенсивності та локалізації кровотечі. У разі потреби можна провести належне симптоматичне лікування, наприклад механічну компресію при інтенсивній кровотечі з носа, хірургічний гемостаз із процедурами контролю кровотечі, відновлення водно-електролітного балансу й гемодинамічну підтримку, переливання препаратів крові (еритроцитарної маси чи свіжозамороженої плазми залежно від асоційованої анемії або коагулопатії) чи тромбоцитів.
Якщо після проведення зазначених вище заходів кровотеча не припинилася, слід розглянути можливість застосування специфічного нейтралізуючого засобу (андексанету альфа), інгібітора фактора Ха, який протидіє фармакологічним ефектам ривароксабану, або спеціальних прокоагулянтних препаратів, таких як концентрат протромбінового комплексу (PCC), концентрат активованого протромбінового комплексу (APCC) або рекомбінантний фактор VIIa (rf VIIa).

Проте клінічний досвід застосування цих лікарських засобів при передозуванні ривароксабану обмежений. Рекомендації також базуються на обмежених доклінічних даних. Рішення про корекцію дози рекомбінантного фактора VIIa та титрування приймають з огляду на ступінь контролю над кровотечею. У разі масивних кровотеч слід розглянути питання про консультацію гематолога залежно від ситуації (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Протаміну сульфат і вітамін К не повинні впливати на антикоагулянтну активність ривароксабану. Наявний обмежений досвід застосування транексамової кислоти та відсутній досвід застосування амінокапронової кислоти та апротиніну пацієнтам, які отримують ривароксабан. Наукового обгрунтування доцільності або досвіду застосування системного гемостатичного препарату десмопресину для усунення симптомів передозування ривароксабану немає. З огляду на високе зв'язування з білками плазми крові очікується, що ривароксабан не виводитиметься з організму шляхом діалізу.

Побічні реакції

Узагальнений профіль безпеки

Безпеку ривароксабану вивчали в 13 ключових дослідженнях фази III (див. таблицю 7).
Загалом 69608 дорослих пацієнтів у дев'ятнадцяти дослідженнях фази III та 488 педіатричних пацієнтів у двох дослідженнях фази II і двох дослідженнях фази III зазнали впливу ривароксабану.

Таблиця 7. Кількість пацієнтів, загальна добова доза та максимальна тривалість лікування дорослих та педіатричних пацієнтів протягом досліджень фази III

Показання	Кількість пацієнтів*	Загальна добова доза	Максимальна тривалість лікування
Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів	6097	10 мг	39 днів
Профілактика ВТЕ у соматичних хворих	3997	10 мг	39 днів
Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактика рецидиву	6790	1–21 день: 30 мг 22 день і далі: 20 мг Після щонайменше 6 місяців: 10 мг або 20 мг	21 місяць
Лікування ВТЕ та профілактика 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
Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь	7750	20 мг	41 місяць
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів після перенесеного ГКС	10225	5 мг або 10 мг відповідно одночасно з АСК або з АСК та клопідогрелем чи тиклопідином	31 місяць
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів з ІХС/ЗПА	18244	5 мг одночасно з АСК або 10 мг	47 місяців
	3256**	5 мг одночасно з АСК	42 місяці

* Пацієнти, які отримали принаймні одну дозу ривароксабану.
** З дослідження VOYAGER PAD.

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

Таблиця 8. 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 венозної тромбоемболії у соматичних пацієнтів	12,6 % пацієнтів	2,1 % пацієнтів
Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидиву	23 % пацієнтів	1,6 % пацієнтів
Лікування ВТЕ та профілактика рецидивів ВТЕ у новонароджених та дітей (віком до 18 років) після початку стандартної антикоагулянтної терапії	39,5 % пацієнтів	4,6 % пацієнтів
Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь	28 на 100 пацієнтороків	2,5 на 100 пацієнтороків
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів після перенесеного ГКС	22 на 100 пацієнтороків	1,4 на 100 пацієнтороків
Профілактика атеротромботичних явищ у пацієнтів з ІХС/ЗПА	6,7 на 100 пацієнтороків	0,15 на 100 пацієнтороків**
	8,38 на 100 пацієнтороків[#]	0,74 на 100 пацієнтороків***[#]

* Для всіх досліджень ривароксабану всі явища кровотеч зібрані, повідомлені та розглянуті.
** У дослідженні COMPASS частота анемії була низькою при використанні вибіркового підходу до збору інформації про побічні явища.
*** Був застосований вибірковий підхід до збору небажаних явищ.
[#] З дослідження VOYAGER PAD.

У таблиці 9 наведено побічні реакції, що виникали при застосуванні ривароксабану у дорослих та педіатричних пацієнтів. Побічні реакції розподілені за класами систем органів (MedDRA) та частотою. Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часті (≥ 1/10); часті (≥ 1/100 – < 1/10); нечасті (≥ 1/1000 – < 1/100); поодинокі (≥ 1/10000 – < 1/1000); рідкісні (< 1/10000); частота невідома (не може бути встановлена, за наявними даними).

Таблиця 9. Усі побічні реакції, що відмічалися у дорослих пацієнтів, які брали участь у дослідженнях фази III, або у післяреєстраційний період* та у педіатричних пацієнтів у двох дослідженнях фази II та двох дослідженнях фази III

Часті	Нечасті	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем				
Анемія (включаючи відповідні	Тромбоцитоз (включаючи збільшення кількості			

лабораторні параметри)	тромбоцитів)[A], тромбоцитопенія			
Порушення з боку імунної системи				
	Алергічна реакція, алергічний дерматит, ангіоневротичний та алергічний набряк		Анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок	
Розлади з боку нервової системи				
Запаморочення, головний біль	Мозкові та внутрішньочерепні крововиливи, синкопальний стан			
Порушення з боку органів зору				
Очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву)				
Серцеві порушення				
	Тахікардія			
Судинні порушення				
Артеріальна гіпотензія, гематома				
Респіраторні розлади, патологія органів середостіння та грудної клітки				
Носова кровотеча, кровохаркання			еозинофільна пневмонія	
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту				
Кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та в ділянці живота, диспепсія, нудота, запор[A], діарея, блювання[A]	Сухість у роті			
Гепатобіліарні порушення				
Підвищення рівня трансаміназ	Печінкова недостатність, підвищення рівня білірубіну, підвищення активності лужної фосфатази крові[A], підвищення активності гамма-глутамілтрансферази (ГГТ)[A]	Жовтяниця, підвищення рівня кон'югованого білірубіну (з одночасним підвищенням активності АЛТ або без), холестаз, гепатит (включаючи гепатоцелюлярне ураження)		
Розлади з боку шкіри і підшкірної тканини				
Свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербежу),	Кропив'янка		Синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний	

висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи			некроліз, DRESS-синдром	
Порушення з боку опорно-рухового апарату, сполучної і кісткової тканини				
Біль у кінцівках[A]	Гемартроз	Крововиливи у м'язи		Компартмент-синдром внаслідок кровотечі
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів				
Урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію[B]), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові)				Ниркова недостатність / гостра ниркова недостатність внаслідок кровотечі, що спричинила гіпоперфузію, пошкодження нирок, асоційоване із застосуванням антикоагулянту
Системні порушення				
Гарячка[A], периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію)	Погане самопочуття (включаючи нездужання)	Локалізований набряк[A]		
Результати аналізів				
	Підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ)[A], підвищення рівня ліпази[A], підвищення рівня амілази[A]			
Травми, отруєння, процедурні ускладнення				
Постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани[A]		Судинна псевдоаневризма[C]		

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

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

[C] Визначалися як нечасті при проведенні профілактики атеротромботичних явищ у пацієнтів, які перенесли ГКС (після ПКВ).

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

Опис окремих побічних реакцій

З огляду на фармакологічний механізм дії ривароксабану, застосування лікарського засобу Ксарікс може асоціюватися з підвищеним ризиком виникнення внутрішньої або відкритої кровотечі в будь-яких тканинах та органах, що може призводити до постгеморагічної анемії. Симптоми та ступінь тяжкості (включаючи летальні наслідки) залежать від локалізації та вираженості кровотечі та/або анемії (див. розділ «Передозування» [«Лікування кровотеч»]). У ході клінічних досліджень кровотечі зі слизових оболонок (наприклад, носові кровотечі, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи, включаючи аномальну вагінальну кровотечу або посилення менструальної кровотечі) та анемія виникали частіше при довготривалому лікуванні ривароксабаном, ніж при лікуванні антагоністами вітаміну К. Зважаючи на це, окрім належного клінічного нагляду, у відповідних випадках доцільно проводити лабораторний контроль показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення прихованих кровотеч і визначення клінічної значущості явних кровотеч. Ризик виникнення кровотечі може бути вищим у певних груп пацієнтів, наприклад у пацієнтів з неконтрольованою тяжкою артеріальною гіпертензією і/або у пацієнтів, які одночасно приймають препарат, який впливає на гемостаз (див. розділ «Особливості застосування» [«Ризик розвитку кровотеч»]). Можливе збільшення інтенсивності та/або тривалості менструальних кровотеч. Проявами геморагічних ускладнень можуть бути слабкість, блідість, запаморочення, головний біль або набряк нез'ясованої етіології, диспное, шок невідомої етіології. У деяких випадках, як наслідок анемії, спостерігалися такі симптоми ішемії серця, як біль у грудях або стенокардія.

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

Повідомлення про небажані побічні реакції

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

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання.

Упаковка

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

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Санека Фармасьютікалз а.с., Словацька Республіка.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Нітріанська 100, 920 27 Глоговец, Словацька Республіка.

Заявник

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

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

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

Дата останнього перегляду 13.10.2026