

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КСАРЕЛТО®
(XARELTO®)

Склад:

діюча речовина: ривароксабан;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза 5 ср, лактози моногідрат, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, макрогол 3350, заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-червоного кольору з трикутником та цифрою 10 з одного боку та хрестовидним написом BAYER— з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А 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 тромба. Ривароксабан безпосередньо не пригнічує активність тромбіну (активованого фактора II) та не впливає на тромбоцити.

Фармакодинамічні ефекти

При застосуванні у людей відмічено 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, яким проводять великі ортопедичні втручання, 5/95 процентів для протромбіну (тест Neoplastin) через 2-4 години після прийому таблетки (тобто під час досягнення максимального ефекту) коливаються від 13 до 25 секунд (вихідні значення до проведення втручання: 12 - 15 секунд).

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

Також ривароксабан дозозалежно збільшує активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і результатПерТест, 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 анти-фактор-Ха тестів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Клінічна ефективність і безпека

Клінічна програма розробки ривароксабану планувалася з метою демонстрації ефективності ривароксабану, що застосовується для профілактики венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто проксимального та дистального тромбозу глибоких вен (ТГВ) і ТЕЛА у хворих, яким проводяться великі ортопедичні втручання на нижній кінцівці. У рамках програми RECORD, що включала контрольовані, рандомізовані, подвійні сліпі клінічні дослідження фази III, спостерігали понад 9500 пацієнтів (7050 пацієнтів, яким проводилося тотальне протезування кульшового суглоба та 2531 пацієнт, якому проводилося тотальне протезування колінного суглоба). Ривароксабан у дозі 10 мг 1 раз на добу призначали як мінімум через 6 годин після операції. При цьому його ефективність порівнювали з еноксапарином 40 мг 1 раз на добу, першу дозу якого призначали за 12 годин до операції.

В усіх дослідженнях фази III (див. таблицю 1) ривароксабан достовірно знижував частоту усіх випадків ВТЕ (виявленого венографічно або симптомного ТГВ, нелетальної ТЕЛА або летального наслідку) та серйозних ВТЕ (проксимального ТГВ, нелетальної ТЕЛА та летального наслідку, пов'язаного з ВТЕ) – заздалегідь запланованих первинних кінцевих точок ефективності. Окрім того, у всіх трьох дослідженнях частота симптомної ВТЕ (симптомного ТГВ, нелетальної ТЕЛА та летального наслідку, пов'язаного з ВТЕ) була нижчою у пацієнтів групи ривароксабану порівняно з пацієнтами, які отримували еноксапарин. Первинна кінцева точка безпеки – масивні кровотечі – була подібною у пацієнтів, які отримували ривароксабан 10 мг та еноксапарин 40 мг.

Таблиця 1. Результати клінічних досліджень фази III стосовно ефективності та безпеки

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Популяція, що досліджу-валась	4541 пацієнт, яким проводилось тотальне ендопротезування кульшового суглобу			2509 пацієнтів, яким проводилось тотальне ендопротезування кульшового суглобу			2531 пацієнт, яким проводилось тотальне ендопротезування колінного суглобу		
Доза та тривалість лікування після операції	Риварок-сабан 10 мг 1 р/д 35±4 дні	Енокса-парин 40 мг 1 р/д 35±4 дні	P	Риварок-сабан 10 мг 1 р/д 35±4 дні	Енокса-парин 40 мг 1 р/д 12±2 дні	P	Риварок-сабан 10 мг 1 р/д 12±2 дні	Енокса-парин 40 мг 1 р/д 12±2 дні	P
Всі випадки ВТЕ	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Серйозна ВТЕ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Симптомна ВТЕ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Масивні кровотечі	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Аналіз узагальнених результатів досліджень фази III підтвердив дані, отримані в ході окремих досліджень з порівняння ефективності ривароксабану 10 мг 1 раз на добу та еноксапарину 40 мг 1 раз на добу, стосовно зниження частоти усіх випадків ВТЕ, серйозних ВТЕ та симптомних ВТЕ.

Застосування дітям

Європейська Медична Агенція відклала зобов'язання стосовно подання результатів досліджень із застосування Ксарелто® в одній або декількох підгрупах представників дитячої популяції для лікування тромбоемболічних станів.

Європейська Медична Агенція відмовилась від права вимагати виконання зобов'язання стосовно подання результатів досліджень із застосування Ксарелто® в усіх підгрупах представників дитячої популяції для лікування тромбоемболічних станів. Для ознайомлення з інформацією про використання препарату у дітей дивись розділ «Діти».

Фармакокінетика.

Всмоктування

Ривароксабан швидко всмоктується; максимальні концентрації (C_{max}) досягаються через 2-4 години після прийому таблетки.

При пероральному застосуванні ривароксабан майже повністю всмоктується і його біодоступність після перорального застосування дози 10 мг є високою (80-100 %) незалежно від прийому їжі. Застосування таблетки ривароксабану 10 мг під час вживання їжі не впливає на AUC (площа під кривою залежності концентрація – час) та C_{max} ривароксабану. Ксарелто®, таблетки 10 мг можна приймати незалежно від вживання їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ривароксабан характеризується майже лінійною фармакокінетикою до дози близько 15 мг (один раз на добу). У випадку застосування вищих доз абсорбція ривароксабану обмежується параметрами розчинності, при цьому на фоні вищих доз відмічається зниження біодоступності та швидкості всмоктування. Це явище є більш вираженим при прийомі препарату натщесерце, ніж при використанні після їжі. Фармакокінетика ривароксабану характеризується помірною мінливістю; індивідуальна мінливість (варіаційний коефіцієнт) становить від 30 % до 40 %, за винятком дня проведення оперативного втручання та наступного дня, коли мінливість експозиції є високою (70 %).

Всмоктування ривароксабану залежить від місця вивільнення лікарського засобу в шлунково-кишковому тракті. Відзначається 29 % і 56 % зниження AUC і C_{max} при застосуванні гранулята ривароксабану, з вивільненням діючої речовини в проксимальному відділі тонкого кишківника, у порівнянні з таблетованою формою. Експозиція зменшується ще більше при вивільненні діючої речовини в дистальному відділі тонкого кишківника 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}) була співставною для ривароксабану 20 мг призначеного перорально у вигляді подрібненої таблетки змішаної з яблучним пюре чи водою, введеного через шлунковий зонд одразу після рідкої їжі, та для прийому цілої таблетки. Враховуючи, передбачуваний, дозо-пропорційний фармакокінетичний профіль ривароксабану, результати даного дослідження з біодоступності, ймовірно, можуть стосуватися і нижчих доз ривароксабану.

Розподіл

Зв'язування з білками плазми у людини 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.

Метаболізм і виведення з організму

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 P-гр (P-глікопротеїн) та Vcpr (білок резистентності до раку молочної залози).

Найважливішою сполукою в 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 годин. При пероральному застосуванні виведення обмежується швидкістю абсорбції. При виведенні ривароксабану з плазми термінальний період напіввиведення становить від 5 до 9 годин у молодих пацієнтів та від 11 до 13 годин у осіб літнього віку.

Особливі групи хворих

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

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку концентрації ривароксабану у плазмі 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. Занадто мала або велика маса тіла (менше 50 кг і більше 120 кг) лише незначною мірою впливає на концентрації ривароксабану у плазмі (менше 25 %). Немає потреби в корекції дози.

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

Печінкова недостатність. У 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 в 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.

Ксарелто® протипоказаний пацієнтам з хворобами печінки, що супроводжуються коагулопатією з клінічно значимим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі хворим на цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлда-П'ю (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність. 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 (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, очікується, що ривароксабан не виводиться з організму шляхом діалізу.

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

Фармакокінетичні дані, відмічені у пацієнтів. У пацієнтів, які отримують ривароксабан для профілактики ВТЕ в дозі 10 мг раз на добу, середній геометричний показник концентрації (інтервал прогнозування – 90 %) через 2-4 години та майже через 24 години після застосування (час, що приблизно відображає досягнення максимальної та мінімальної концентрації в проміжках між прийомами доз) становив 101 (7-273) і 14 (4-51) мкг/л, відповідно. *Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки.* Оцінка фармакокінетичного/ фармакодинамічного (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 секунд, а кутовий коефіцієнт – від 3 до 4 сек/(100 мкг/л). Результати ФК/ФД аналізів у дослідженнях фаз II та III відповідали даним, отриманим у здорових добровольців. У пацієнтів, на базові рівні фактора Ха та ПЧ впливали хірургічні втручання, в результаті чого виникали відмінності кутового коефіцієнту співвідношення концентрація-ПЧ між показниками після оперативного втручання та в стабільному стані.

Дитячий вік. Ефективність та безпека застосування препарату у дітей та підлітків до 18 років не вивчалася.

Доклінічні дані з безпеки

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

У дослідженнях токсичності багаторазових доз спостерігались ефекти, пов'язані, головним чином, з надмірно вираженою фармакодинамічною дією ривароксабану.

Не зареєстровано вплив на фертильність у самиць та самців щурів. У ході досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність, пов'язану з фармакологічним механізмом дії ривароксабану (геморагічні ускладнення).

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) дорослих пацієнтів, яким проводять оперативні втручання з ендопротезування кульшового чи колінного суглобів.

Противоказання.

Підвищена чутливість до ривароксабану або до допоміжних речовин препарату.

Клінічно значуща активна кровотеча.

Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч які можуть включати наявні на даний момент або нещодавно виявлені виразки шлунково-кишкового тракту, злякисні 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 внутрішньоспинальні чи внутрішньочеребральні судинні аномалії.

Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, наприклад з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин), похідними гепарину (фондапаринукс), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігатрану етексилат, апіксабан), окрім

специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли нефракціонований гепарин призначають у дозах, необхідних для забезпечення функціонування відкритого катетера центральних вен чи артерій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Захворювання печінки, що асоціюються з коагулопатією та до клінічнозначущим ризиком розвитку кровотечі, в тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлд-П'ю) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти віком до 18 років.

Вагітність та 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

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

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

Наприклад, кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу), що є потужним інгібітором CYP 3A4 і інгібітором P-gp середньої інтенсивності, спричиняв 1,5-кратне збільшення середніх значень AUC та 1,4-кратне збільшення C_{max} ривароксабану. Таке збільшення не вважається клінічно значущим (щодо застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю див. розділ «Особливості застосування»).

Еритроміцин (500 мг 3 рази на добу), що помірно інгібує ізоферменти CYP 3A4 і P-gp, спричиняв 1,3-кратне збільшення середніх рівноважних значень AUC і C_{max} ривароксабану. Таке збільшення не вважається клінічно значущим.

У пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості, на відміну від пацієнтів із нормальною функцією нирок, при застосуванні еритроміцину (500 мг 3 рази на день) 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. Таке збільшення не вважається клінічно значущим (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 пригнічення активності фактора Ха, що не супроводжувалося додатковими змінами проб на згортання крові (ПЧ (протромбіновий час), АЧТЧ (активованій частковий тромбoplastиновий час)). Еноксапарин не змінював фармакокінетику ривароксабану.

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)/інгібітори агрегації тромбоцитів

Після одночасного застосування ривароксабану (15 мг) та 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 Ксарелто® та 500 мг ацетилсаліцилової кислоти.

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії між ривароксабаном (15 мг) і клопідогреєм (навантажувальна доза – 300 мг із подальшим призначенням підтримуючих доз 75 мг), але в підгрупі пацієнтів виявлено релевантне збільшення тривалості кровотечі, що не корелювало з агрегацією тромбоцитів і рівнями P-Селектину або GРІВ/ Ша-рецепторів.

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»).

Варфарин

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

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

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

Між варфарином та ривароксабаном не відзначено фармакокінетичної взаємодії.

Індуктори СYP3A4

Одночасне застосування ривароксабану та рифампіцину, що є сильним індуктором СYP 3A4 і P-gp, призводило до приблизно 50 % зниження середньої АUC ривароксабану та паралельного зменшення його фармакодинамічних ефектів. Одночасне застосування ривароксабану з іншими сильнодіючими індукторами СYP3A4 (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 СYP3A4, окрім випадків, коли забезпечено ретельний нагляд за пацієнтом з метою виявлення ознак та симптомів тромбозу.

Інші препарати супутньої терапії

Не відзначалося клінічно значущих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій при одночасному застосуванні ривароксабану з мідазоламом (субстрат СY3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатином (субстрат СYP3A4 та P-gp) або омепразолом (інгібітор протонної помпи). Ривароксабан не пригнічує і не індукує будь-які важливі ізоформи цитохрому СYP, такі як СYP3A4.

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

Вплив на лабораторні параметри

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

Особливості застосування.

Ризик розвитку кровотеч

Певні категорії пацієнтів, згідно із зазначеним нижче, мають підвищений ризик розвитку кровотечі. Такі пацієнти після початку лікування повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак та симптомів геморагічних ускладнень і анемії (див. розділ «Побічні реакції»). Ці заходи можуть здійснюватись шляхом регулярних медичних оглядів, ретельного спостереження за дренуванням хірургічних ран та періодичного контролю рівня гемоглобіну.

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

Незважаючи на те, що лікування ривароксабаном не вимагає проведення стандартного моніторингу його експозиції, визначення рівня ривароксабану за допомогою відкаліброваних кількісних анти-фактор Ха тестів може виявитися 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»).

Ниркова недостатність

У 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 Ксарелто® пацієнтам з кліренсом креатиніну 15-29 мл/хв.

Не рекомендується застосовувати препарат пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Не рекомендується застосування Ксарелто® пацієнтам, які отримують супутнє системне лікування протигрибковими препаратами азольної групи (наприклад кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом і позаконазолом) або інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад ритонавіром). Ці препарати є потужними інгібіторами одночасно із ферментів CYP 3A4 та P-gp, тому вони можуть підвищувати концентрації ривароксабану у плазмі до клінічно значущого рівня (в середньому у 2,6 раза), що може призводити до підвищення ризику виникнення кровотечі (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. Пацієнтам із ризиком 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 препарати ривароксабан необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі, у тому числі при наявності:

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

Хірургічні втручання при переломах стегна

Ривароксабан не вивчали у ході інтервенційних клінічних досліджень з участю пацієнтів після оперативного втручання з приводу перелому стегна.

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 привести до тривалого чи незворотнього паралічу, у пацієнтів, які застосовують антитромботичні засоби для профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Ризик цих ускладнень підвищується при використанні постійних епідуральних катетерів або супутньому застосуванні лікарських препаратів, що впливають на гемостаз. Травматична або повторна епідуральна або спинномозкова пункції також можуть сприяти підвищенню ризику вказаних ускладнень. Пацієнти повинні перебувати під спостереженням для виявлення ознак або 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.

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 антикоагуляційний ефект ривароксабану (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Епідуральний катетер вилучати не раніше ніж через 18 годин після призначення останньої дози ривароксабану. Ривароксабан не приймати протягом перших 6 годин після вилучення епідурального катетера.

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

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

У разі необхідності інвазивних процедур або хірургічних втручань застосування Ксарелто®

10 мг слід припинити як мінімум за 24 години до початку втручання, якщо це можливо та на основі клінічного рішення лікаря. Якщо процедуру не можна відкласти, слід оцінити наявність підвищеного ризику виникнення кровотечі і терміновість втручання.

Застосування Ксарелто® потрібно відновити після проведення інвазивної процедури або хірургічного втручання так швидко, 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 «Фармакокінетика»).

Інформація про допоміжні речовини

Ксарелто® містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, що супроводжуються непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа та мальабсорбцією глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ефективність та безпека при застосуванні Ксарелто® вагітними жінками не вивчалася.

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

Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування ривароксабаном.

Годування груддю

Ефективність та безпека при застосуванні Ксарелто® жінками у період годування груддю не вивчалися. У ході досліджень на тваринах встановлено, що ривароксабан виділяється з грудним молоком. Відповідно, Ксарелто® протипоказаний до застосування у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно прийняти рішення стосовно припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії.

Фертильність

Спеціальні дослідження з оцінки впливу ривароксабану на фертильність людини не проводились. 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.

Ксарелто® 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 становить 10 мг ривароксабану перорально 1 раз на добу. Першу дозу слід приймати через 6-10 годин після операції за умови ефективного гемостазу.

Тривалість лікування визначається залежно від індивідуального ризику пацієнта та типу ортопедичного оперативного втручання.

- Після втручання з приводу заміни кульшового суглоба рекомендована тривалість лікування становить 5 тижнів.
- Після заміни колінного суглоба рекомендована тривалість лікування становить 2 тижні.

У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу, як і до пропуску прийому таблетки.

Перехід з антагоністів вітаміну К на Ксарелто®

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

Перехід з Ксарелто® на антагоністи вітаміну К

Існує можливість недостатньої антикоагуляції протягом періоду переходу з Ксарелто® 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 Ксарелто® можуть визначатися хибно підвищені значення МНВ.

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

Перехід з парентеральних антикоагулянтів на Ксарелто®

Пацієнтам, які отримують парентеральні антикоагулянти, застосування Ксарелто® слід розпочинати за 0-2 години до моменту наступного планового введення парентерального препарату (наприклад низькомолекулярного гепарину) або у момент припинення застосування препарату для постійного парентерального введення (наприклад нефракціонованого гепарину для внутрішньовенного введення).

Перехід з Ксарелто® на парентеральні антикоагулянти

Першу дозу парентерального антикоагулянту ввести у той час, коли слід було б застосовувати наступну дозу Ксарелто®.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

Наявні обмежені клінічні дані у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) вказують на значне підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові. Зважаючи на це, при лікуванні пацієнтів цієї категорії препарат Ксарелто® слід застосовувати з обережністю. Не рекомендується застосування препарату пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»). 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

Ксарелто® протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, що асоціюються з коагулопатією, яка призводить до клінічно значущого ризику кровотечі, в тому числі хворим на цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлд-П'ю (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

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

Маса тіла

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

Стать

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

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Препарат Ксарелто® можна приймати незалежно від вживання їжі (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку, препарат Ксарелто® може бути подрібнений та змішаний з водою або їжею м'якої консистенції, такою як яблучне пюре, безпосередньо перед прийомом перорально.

Таблетки Ксарелто® у подрібненому вигляді можуть бути введені через шлунковий зонд. Правильне розташування зонду у шлунку має бути перевірено перед введенням Ксарелто®. Подрібнені таблетки слід вводити з невеликою кількістю води через шлунковий зонд, після чого зонд слід промити водою (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Ксарелто® дітям до 18 років не встановлена. Дані щодо цієї категорії відсутні. Тому не рекомендується застосування препарату дітям до 18 років.

Передозування.

Зафіксовано рідкісні випадки передозування до 600 мг без таких ускладнень як кровотеча або інші побічні реакції. Унаслідок 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.

Не існує специфічного антидоту, який протидіє фармакодинамічним ефектам ривароксабану.

При передозуванні препарату 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 (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, в залежності від стану, що виник: анемія чи коагулопатія) або тромбоцитів.

Якщо після застосування зазначених вище заходів кровотеча не припинилася, слід розглянути можливість застосування прокоагулянтних препаратів зворотньої дії, таких як концентрат протромбінового комплексу (РСС), концентрат активованого протромбінового комплексу (АРСС) або рекомбінантний фактор VIIa (rfVIIa). Проте досвід застосування цих засобів при передозуванні ривароксабану обмежений. Рекомендації також базуються на обмежених неклінічних даних. Корекція дози рекомбінантного фактору VIIa має здійснюватися та титрування повинно проводитися залежно від ступеню контролю над кровотечею. У випадку масивних кровотеч слід розглянути питання щодо консультації 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 пацієнтів, які отримують ривароксабан. Наукового обґрунтування доцільності або досвіду застосування системного гемостатичного препарату десмопресину для усунення симптомів передозування ривароксабану немає. З огляду на високе зв'язування з білками плазми крові очікується, що ривароксабан не виводиться з організму шляхом діалізу.

Побічні реакції.

Безпеку Ксарелто® оцінювали у ході 11 досліджень фази III за участю 32625 пацієнтів, які отримували лікування ривароксабаном (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Кількість пацієнтів, які брали участь у дослідженні, максимальна добова доза та тривалість лікування в дослідженнях фази III.

Показання	Кількість пацієнтів*	Максимальна добова доза	Максимальна тривалість лікування
Попередження венозної тромбоемболії (ВТЕ) у дорослих пацієнтів, яким здійснюється планове оперативне втручання з ендопротезування кульшового або колінного суглобів	6 097	10 мг	39 днів
Профілактика ВТЕ у соматичних хворих	3 997	10 mg	39 днів
Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактика рецидивів	4 556	День 1 – 21: 30 мг День 22 і в подальшому: 20 мг	21 місяць
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, одночасно з АСК або з АСК та клопідогрелем або тиклопідинном	31 місяць

* Пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу ривароксабану

Найчастіше у пацієнтів, які отримували ривароксабан, повідомляли про такі відзначені побічні реакції як кровотечі (див. розділ «Особливості застосування» та наведений нижче підпункт «Інформація щодо окремих побічних реакцій»). Найчастішими ($\geq 4\%$) були повідомлення про носові кровотечі (5,9 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (4,2 %).

Загалом, у близько 67 % пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу ривароксабану, відзначалися побічні реакції, які виникли після початку лікування.

Майже у 22 % пацієнтів спостерігалися побічні реакції, які, на думку дослідників, були пов'язані з терапією препаратом. У пацієнтів, які отримували Ксарелто® 10 мг і яким проводили оперативне втручання з ендопротезування кульшового або колінного суглобів, та у госпіталізованих соматичних хворих кровотечі відзначали приблизно у 6,8 % і 12,6 % пацієнтів відповідно, а анемія – у близько

5,9 % та 2,1 % відповідно. Серед пацієнтів, які приймали Ксарелто® в дозі 15 мг 2 рази на день з подальшим переходом на дозу 20 мг 1 раз на день для лікування ТГВ або ТЕЛА або Ксарелто® в дозі 20 мг 1 раз на день для профілактики рецидивів ТГВ і ТЕЛА, кровотечі спостерігалися у майже 27,8 % пацієнтів, а анемію – у близько 2,2 % пацієнтів.

У пацієнтів, які отримували лікування з метою попередження інсульту та системної емболії, кровотечі різного типу та ступеня тяжкості відзначалися з частотою 28 випадків на 100 пацієнто-років, а анемія з частотою 2,5 випадків на 100 пацієнто-років. У пацієнтів, які перенесли ГКС і отримували

лікування для профілактики атеротромботичних явищ, частота кровотеч різного типу та ступеня тяжкості становила 22 випадки на 100 пацієнто-років.

Анемія спостерігалася з частотою 1,4 випадків на 100 пацієнто-років.

Нижче у таблиці 3 наведено частоту побічних реакцій, що виникали при застосуванні Ксарелто®. Побічні реакції узагальнені та описані з використанням класифікації Система Орган Клас (MedDRA). У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення їх тяжкості.

Частота побічних реакцій визначається таким чином: часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); нечасто

($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$); частота невідома (не може бути встановлена з огляду на наявні дані).

Таблиця 3. Усі побічні реакції, відмічені у пацієнтів після початку лікування в ході досліджень фази III

Часто	Нечасто	Поодинокі	Частота невідома
<i>Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем</i>			
Анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри)	Тромбоцитемія (включаючи збільшення кількості тромбоцитів A)		
<i>Порушення з боку імунної системи</i>			
	Алергічна реакція, алергічний дерматит		
<i>Розлади з боку нервової системи</i>			
Запаморочення, головний біль	Мозкові та внутрішньочерепні крововиливи, синкопальний стан		
<i>Порушення з боку органів зору</i>			
Очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву)			
<i>Серцеві порушення</i>			
	Тахікардія		
<i>Судинні порушення</i>			
Артеріальна гіпотензія, гематома			
<i>Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітини</i>			
Носова кровотеча Кровохаркання			

<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>			
Кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор ^A , діарея, блювання ^A	Сухість у роті		
<i>Гепатобіліарні порушення</i>			
	Порушення функції печінки	Жовтяниця	
<i>Розлади з боку шкіри і підшкірної тканини</i>			
Свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіж), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи	Кропив'янка		
<i>Порушення з боку опорно-рухового апарату, сполучної і кісткової тканини</i>			
Біль у кінцівках ^A	Гемартроз	Крововиливи у м'язи	Компартмент-синдром внаслідок кровотечі
<i>Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів</i>			
Урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію ^B), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові) ^A			Ниркова недостатність / гостра ниркова недостатність внаслідок кровотечі, що спричинила гіперперфузію
<i>Системні порушення та стани, пов'язані з місцем застосування препарату</i>			

Гарячка ^A , периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію) Результати аналізів	Погане самопочуття (включаючи нездужання)	Локалізований набряк ^A	
Підвищення рівня трансаміназ	Підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня лужної фосфатази крові ^A , підвищення рівня лактатдегідро- генази (ЛДГ) ^A , підвищення рівня ліпази ^A , підвищення рівня амілази ^A , підвищення рівня гаммаглутаміл- трансферази (ГГТ) ^A	Підвищення рівня кон'югованого білірубіну (за супутнього підвищення рівня АЛТ або без такого)	
Травми, отруєння, процедурні ускладнення			
Постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани ^A		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 молодше 55 років

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

Інформація стосовно окремих побічних реакцій

З огляду на фармакологічний механізм дії ривароксабану, застосування Ксарелто® 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) 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. 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»). 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.

Постмаркетингові спостереження

Наступні побічні реакції були зареєстровані у ході постмаркетингового спостереження під час застосування Ксарелто®. Частота цих побічних реакцій не може бути визначена за даними постмаркетингового спостереження.

З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк та алергічний набряк (у ході досліджень фази III згадані явища відзначалися як нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)).

Гепатобіліарні порушення: холестаза, гепатит (включаючи гепатоцелюлярне ураження) (у ході досліджень фази III згадані явища відзначалися як поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)).

З боку кровоносної та лімфатичної систем: тромбоцитопенія (у ході досліджень фази III згадані явища відзначалися як нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)).

Повідомлення про небажані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації препарату є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 (5x1) або 10 (10x1), або 100(10x10) таблеток у блістері.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер Фарма АГ, Німеччина /
Bayer Pharma AG, Germany

Місцезнаходження.

Кайзер-Вільгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Німеччина /
Kaiser-Wilhelm-Allee 51368, Leverkusen Germany