

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КСАРЕЛТО®
(XARELTO®)

Склад:

діюча речовина: rivaroxaban;

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, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Код АТС В01А.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Профілактика венозної тромбоемболії (ВТЕ) у пацієнтів, яким проводяться об'ємні ортопедичні оперативні втручання на нижній кінцівці.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ривароксабану або допоміжних речовин препарату.
- Клінічно значуща активна кровотеча (наприклад, внутрішньочерепний крововилив, шлунково-кишкова кровотеча).
- Захворювання печінки, що супроводжуються коагулопатією, яка підвищує клінічно значущий ризик кровотечі.
- Період вагітності та годування груддю (див. розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю»).

Спосіб застосування та дози.

Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто 10 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Першу дозу слід приймати через 6 - 10 годин після операції, за умови ефективного гемостазу.

Тривалість лікування визначається індивідуальним ризиком розвитку венозної тромбоемболії для пацієнта, що визначається залежно від 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 пацієнтові слід прийняти ривароксабан негайно, і наступного дня продовжити лікування: по 1 таблетці на добу, як до пропуску прийому таблетки.

Пацієнти з порушенням функції нирок

При призначенні ривароксабану хворим з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Наявні обмежені клінічні дані, отримані у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня вказують на значне підвищення концентрацій ривароксабану у плазмі цих хворих. Зважаючи на це, при лікуванні пацієнтів цієї категорії, ривароксабан слід застосовувати з обережністю

Застосування препарату не рекомендується для пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв (див.

розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Ривароксабан протипоказаний пацієнтам із захворюванням печінки, що супроводжується коагулопатією, яка призводить до підвищення клінічно значущого ризику кровотечі. Ксарелто може з обережністю застосовуватись пацієнтам з цирозом з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (В за Чайлдом-Пью), що не асоційована з коагулопатією.

Хворим з іншими захворюваннями печінки корекція дози не потрібна.

Дозування при лікуванні літніх пацієнтів (старше 65 років).

Корекція дози не потрібна.

Маса тіла

Корекція не потрібна.

Стать

Корекція не потрібна.

Побічні реакції.

З огляду на фармакологічний механізм дії застосування ривароксабану може супроводжуватись підвищеним ризиком прихованої або відкритої кровотечі з будь-якої тканини та органа, що може призводити до постгеморагічної анемії. Ознаки, симптоми й ступінь тяжкості (включаючи можливість летального кінця) будуть відрізнятися залежно від локалізації й ступеня тяжкості або тривалості кровотечі. Ризик кровотеч може збільшуватись у певних групах пацієнтів, наприклад, пацієнтів з неконтрольованою тяжкою артеріальною гіпертензією і/або які паралельно застосовують препарат, що впливає на гемостаз (див. розділ «Особливості застосування»). Геморагічні ускладнення можуть проявлятися слабкістю, астеною, блідістю, запамороченням, головним болем або набряком нез'ясованої етіології. Тому при оцінці стану пацієнта, який отримує антикоагулянти, слід оцінити можливість виникнення геморагій.

Нижче, у таблиці 1, перелічені небажані реакції, зареєстровані дослідниками в трьох дослідженнях 3-ї фази, класифіковані за органами та системами (MedDRA) і частотою.

Побічні реакції класифіковано за частотою й органами та системами, і їх слід оцінювати з урахуванням хірургічної ситуації.

Класифікація за частотою побічних реакцій передбачає такі категорії:

Поширені: від $\geq 1\%$ до $< 10\%$ (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Непоширені: від $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$ (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Рідко поширені: від $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$ (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Дуже рідко поширені: $< 0,01\%$ ($< 1/10000$).

Частота не відома: не може бути оцінена на підставі наявних даних.

Таблиця 1. Всі небажані лікарські реакції, що виникли за період лікування

Поширені	Непоширені	Рідко поширені	Частота не відома
від $\geq 1\%$ до $< 10\%$	від $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$	від $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$	

ПОРУШЕННЯ З БОКУ КРОВОНОСНОЇ Й ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ

Таблиця 1. Всі небажані лікарські реакції, що виникли за період лікування

Поширені від ≥ 1 % до < 10 %	Непоширені від $\geq 0,1$ % до < 1 %	Рідко поширені від $\geq 0,01$ % до $< 0,1$ %	Частота не відома
Анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри).	Тромбоцитемія (включаючи підвищення рівня кількості тромбоцитів).		
ПОРУШЕННЯ З БОКУ СЕРЦЯ			
	Тахікардія.		
РОЗЛАДИ З БОКУ ШЛУНКОВОКИШКОВОГО ТРАКТУ			
Нудота.	Запор. Діарея. Біль у черевній порожнині й шлунково-кишковому тракті (включаючи біль у верхній частині черевної порожнини, дискомфорт у шлунку). Диспепсія (включаючи дискомфорт в епігастрії). Сухість у роті. Блювання.		
СИСТЕМНІ ПОРУШЕННЯ Й СТАНИ, ПОВ'ЯЗАНІ З МІСЦЕМ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ			
	Локалізований набряк. Погане самопочуття (включаючи втомленість, астенію). Лихоманка. Периферичний набряк.		
ГЕПАТОБІЛІАРНІ ПОРУШЕННЯ			
		Порушення функції печінки.	Жовтяниця.
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ			
		Алергічний дерматит.	Гіперчутливість
ТРАВМИ, ОТРУЄННЯ Й ПРОЦЕДУРНІ УСКЛАДНЕННЯ			
	Виділення з рани.		
РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗІВ			
Підвищення рівня ГГТ.	Підвищення рівня ліпази.		
Підвищення рівнів трансаміназ (включаючи АСТ).	Підвищення рівня амілази. Підвищення рівня білірубину в крові.	Підвищення рівня кон'югованого	

Таблиця 1. Всі небажані лікарські реакції, що виникли за період лікування

Поширені від $\geq 1\%$ до $< 10\%$	Непоширені від $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$	Рідко поширені від $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$	Частота не відома
		білірубіну (при супутньому підвищенні АЛТ або без нього).	
	Підвищення рівня ЛДГ. Підвищення рівня лужної фосфатази.		
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ, СПОЛУЧНОЇ Й КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ			
	Біль у кінцівках		
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ			
	Запаморочення. Головний біль. Синкопальний стан (включаючи втрату свідомості).		
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НИРОК І СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ			
	Ниркова недостатність (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові).		
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ Й ПІДШКІРНОЇ КЛІТКОВИНИ			
	Свербіж (включаючи поодинокі випадки генералізованого свербежу). Висипання. Кропив'янка (включаючи рідкі випадки генералізованої кропив'янки). Забій.		
СУДИННІ ПОРУШЕННЯ			
Післяпроцедурні крововиливи (включаючи післяопераційну анемію й кровотечу з рани).	Гіпотензія (включаючи зниження артеріального тиску, гіпотензію при проведенні процедур).		Кровотеча у життєвоважливий орган (наприклад, головний мозок), адренальний крововилив, крововилив у слизову оболонку ока, кровохаркання

Крововилив

Таблиця 1. Всі небажані лікарські реакції, що виникли за період лікування

Поширені від ≥ 1 % до < 10 %	Непоширені від $\geq 0,1$ % до < 1 %	Рідко поширені від $\geq 0,01$ % до $< 0,1$ %	Частота не відома
	(включаючи гематому й поодинокі випадки крововиливів у м'язи). Шлунково-кишкові геморагії (включаючи кровотечі з ясен, прямої кишки, гематемез). Гематурія (включаючи присутність крові в сечі). Кров'янисті виділення зі статевих шляхів (включаючи менорагію). Носові кровотечі.		

Передозування.

Передозування ривароксабану може призвести до виникнення геморагічних ускладнень, обумовлених його фармакодинамічними властивостями.

Специфічного антидоту, що зменшує фармацевтичні ефекти ривароксабану, не існує.

У випадку передозування для зниження всмоктування ривароксабану може застосовуватись активоване вугілля. Прийом активованого вугілля до 8 годин після передозування дозволяє знизити всмоктування ривароксабану.

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

При виникненні кровотечі для її усунення можуть бути проведені такі заходи:

- Відкласти призначення наступної дози ривароксабана або припинити лікування, залежно від ситуації. Період напіввиведення ривароксабану становить приблизно 5 - 13 годин (див. розділ «Фармакокінетика»).
- Провести належне симптоматичне лікування (наприклад, слід розглянути механічну компресію у випадку сильної носової кровотечі), хірургічні втручання, відновлення водно-електролітного балансу й гемодинамічну підтримку, переливання крові або компонентів крові.

Якщо перелічені вище заходи не усувають кровотечу, може бути призначений один із наведених нижче прокоагулянтів:

- концентрат активованого протромбінового комплексу (АРСС);
- концентрат протромбінового комплексу (ПСС);
- рекомбінантний фактор VIIa (rf VIIa).

Однак дотепер досвід застосування цих препаратів при передозуванні ривароксабану відсутній.

Очікується, що протаміну сульфат і вітамін К не будуть впливати на антикоагулянтну активність ривароксабану. Наукове обґрунтування доцільності або досвід застосування системних гемостатичних препаратів (наприклад, десмопресину, аprotиніну, транексамової кислоти, амінокапронової кислоти) для усунення передозування ривароксабану відсутні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані про застосування ривароксабану в лікуванні вагітних жінок відсутні.

У результаті проведення експериментів на щурах і кролях виявлено виражену токсичність ривароксабану для материнського організму зі змінами плаценти, пов'язаними з фармакологічною дією

препарату (наприклад, геморагічні ускладнення). Первинний тератогенний ефект не виявлений. Дані, отримані на експериментальних тваринах, показують, що ривароксабан проникає через плаценту. У зв'язку з цим вагітним жінкам ривароксабан протипоказаний (див. розділи «Протипоказання», «Фармакологічні властивості»).

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні засоби контрацепції в період лікування ривароксабаном.

Дані про застосування ривароксабану жінкам в період годування груддю відсутні. У результаті досліджень на щурах встановлено, що ривароксабан виділяється у грудне молоко.

Зважаючи на це, ривароксабан може застосовуватися тільки після припинення годування груддю (див. розділи «Протипоказання» і «Фармакологічні властивості»).

Діти.

Ксарелто не рекомендується застосовувати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Особливості застосування.

Ризик кровотечі

Декілька підгруп пацієнтів належать до групи підвищеного ризику кровотечі. Стан цих пацієнтів слід ретельно моніторувати на предмет ускладнень, пов'язаних із кровотечею після початку лікування. Це можна здійснювати шляхом регулярних фізикальних обстежень пацієнтів, ретельного контролю дренажу хірургічної рани та періодичними визначеннями гемоглобіну.

При нез'ясованій причині зниження рівня гемоглобіну або артеріального тиску необхідно визначити місце кровотечі.

Ниркова недостатність

Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (CrC (кліренс креатиніну) < 30 мл/хв) концентрації ривароксабану в плазмі можуть бути значно підвищені, що може призводити до підвищеного ризику кровотеч. Застосування ривароксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв не рекомендується. Необхідно з обережністю застосовувати препарат при лікуванні хворих з кліренсом креатиніну < 15 – 29 мл/хв.

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 підвищеного ризику кровотеч («Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Печінкова недостатність

У пацієнтів з цирозом із печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (В за Чайлдом-Пью) концентрації ривароксабану в плазмі можуть бути значно підвищені, що може призводити до підвищеного ризику кровотеч. Ксарелто протипоказаний пацієнтам із захворюванням печінки, що супроводжується коагулопатією, яка призводить до підвищення клінічно значущого ризику кровотечі. Ксарелто можна з обережністю застосовувати у пацієнтів з цирозом із печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (В за Чайлдом-Пью), що не асоційована з коагулопатією.

Супутнє лікування

Застосування Ксарелто у пацієнтів, які отримують системне лікування протигрибковими препаратами азолової групи (наприклад, кетоконазолом) або інгібіторами ВІЛ - протеази (наприклад, ритонавіром), не рекомендується. Ці лікарські препарати є сильнодіючими інгібіторами ізоферменту CYP 3A4 і P-gp. Як наслідок, ці лікарські засоби можуть підвищувати концентрації ривароксабану в плазмі до клінічно значущого рівня, що може призводити до підвищення ризику кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші фактори ризику кровотечі

Антитромботичні препарати, включаючи ривароксабан, необхідно з обережністю застосовувати при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі, у тому числі, якщо присутні:

- уроджені або набуті захворювання, що проявляються кровотечами;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія тяжкого ступеня тяжкості;
- виразка шлунковокишкового тракту;
- нещодавно перенесена виразка шлунковокишкового тракту;
- судинна ретинопатія;
- нещодавно перенесений внутрішньочерепний або внутрішньомозковий крововилив;
- судинна патологія головного або спинного мозку;
- нещодавно перенесена операція на головному, спинному мозку або очах.

Необхідно дотримуватися обережності при призначенні ривароксабану пацієнтам, які застосовують лікарські препарати, що впливають на гемостаз, наприклад, нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗС), інгібітори агрегації тромбоцитів або інші антитромботичні засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання при переломах стегна

Ривароксабан не вивчався у клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували оперативне лікування перелому стегна.

Спинномозкова (епідуральна/спінальна) анестезія

При виконанні спинномозкової (епідуральної/спінальної) пункції у пацієнтів, які застосовують антитромботичні засоби для профілактики тромбоемболічних ускладнень існує ризик розвитку епідуральної або спинномозкової гематоми, що може привести до тривалого паралічу.

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.

Пацієнти повинні перебувати під спостереженням для виявлення ознак або симптомів неврологічних розладів (наприклад, оніміння або відчуття слабкості у ногах, дисфункція кишечника або сечового міхура). При виявленні неврологічного дефіциту необхідні термінова діагностика й лікування.

Лікар повинен оцінити потенційну користь і ризик перед проведенням втручання на спинному мозку у пацієнтів, які застосовують антикоагулянти або готуються до застосування антикоагулянтів з метою профілактики тромбозу.

Епідуральний катетер вилучають не раніше ніж через 18 годин після призначення останньої дози ривароксабану.

Ривароксабан не слід призначати раніше ніж через 6 годин після вилучення епідурального катетера.

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

Взаємодія з індукторами СYP3A4

Супутнє застосування ривароксабану з потужними індукторами СYP3A4 (наприклад, рифампіцином, фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом або засобами на основі звіробою) може призводити до зниження концентрацій ривароксабану в плазмі. Потужні індуктори СYP3A4 слід з обережністю призначати одночасно з препаратом Ксарелто.

Інформація про допоміжні речовини

Ксарелто містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіциту лактази та мальдасорбції глюкози-галактози не повинні застосовувати цей препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Про вплив ривароксабану на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не повідомлялось.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні взаємодії

Виведення ривароксабану здійснюється, головним чином, за допомогою метаболізму в печінці, опосередкованого системою цитохрому P-450 (CYP 3A4, CYP 2J2) і ниркової екскреції незмінених лікарських речовин за участю транспортних систем P-gp/Vсgr.

Інгібування ізоферментів цитохрому

Ривароксабан не пригнічує ізофермент CYP 3A4 та інші важливі ізоформи цитохрому.

Індуція ізоферментів цитохрому

Ривароксабан не індукує ізофермент CYP 3A4 та інші важливі ізоформи цитохрому.

Сполуки, що впливають на ривароксабан

Однчасне застосування ривароксабану й сильних інгібіторів ізоферменту CYP 3A4 і P-gp може призвести до зниження ниркового й печінкового кліренсу й, таким чином, значно посилити системний вплив препарату.

Супутнє застосування ривароксабану й азолового протигрибкового препарату кетоконазолу (400 мг 1 раз на добу), що є сильнодіючим інгібітором CYP 3A4 і P-gp, призводило до 2,6-кратного підвищення середньої рівноважної AUC ривароксабану й 1,7-кратного збільшення середньої $C_{\text{макс}}$ ривароксабану, що супроводжувалося значним посиленням фармакодинамічних ефектів препарату.

Супутнє призначення ривароксабану й інгібітору ВІЛ-протеази ритонавіру (600 мг 2 рази на добу), що є сильнодіючим інгібітором CYP 3A4 і P-gp, призводило до 2,5-кратного підвищення середньої рівноважної AUC ривароксабану й 1,6-кратного збільшення середньої $C_{\text{макс}}$ ривароксабана, що супроводжується значним посиленням фармакодинамічних ефектів препарату. У зв'язку із цим необхідно з обережністю застосовувати ривароксабан у лікуванні пацієнтів, які одночасно лікуються системними азоловими протигрибковими препаратами або інгібіторами ВІЛ - протеази (див. розділ «Особливості застосування»).

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 $C_{\text{макс}}$ ривароксабану. Це збільшення має порядок мінливості AUC і $C_{\text{макс}}$ в межах норми і вважається клінічно незначимим.

Еритроміцин (500 мг 3 рази на добу), що помірно інгібує ізофермент CYP 3A4 і P-gp, спричиняв 1, 3-кратне збільшення середніх рівноважних значень AUC і $C_{\text{макс}}$ ривароксабану. Це збільшення має порядок мінливості AUC і $C_{\text{макс}}$ в межах норми і вважається клінічно незначимим.

Сумісне застосування ривароксабану й рифампіцину, що є сильнодіючим індуктором CYP 3A4 і P-gp, призводило до приблизно 50 % зниження середньої AUC ривароксабану й паралельного зменшення його фармакодинамічних ефектів. Одночасне застосування ривароксабану з іншими сильнодіючими індукторами CYP3A4 (наприклад, фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбітоном або засобами на основі звіробію) також може спричинити зниження концентрацій ривароксабану в плазмі. Зменшення концентрацій ривароксабану в плазмі визнано клінічно незначущим.

Фармакодинамічні взаємодії

Після комбінованого призначення еноксапарину (одноразової дози 40 мг) і ривароксабану (одноразової дози 10 мг) спостерігався адитивний ефект відносно активності анти-фактора Ха, що не супроводжувався додатковими ефектами щодо проб на згортання крові (ПЧ (протромбіновий час), АЧТЧ (активованій частковий тромбoplastиновий час)). Еноксапарин не змінював фармакокінетику ривароксабану (див. розділ «Особливості застосування»).

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії між ривароксабаном і клопідогрелем (ударна доза 300 мг із наступним призначенням підтримуючих доз 75 мг), але в підгрупі пацієнтів виявлене релевантне збільшення часу кровотечі, що не корелювало з агрегацією тромбоцитів, і рівнями P-Селектину або GРІІb/ ІІІа-рецептора (див. розділ «Особливості застосування»).

Після сумісного застосування ривароксабану й 500 мг напроксену клінічно релевантного подовження

часу кровотечі не спостерігалось. Проте в окремих осіб можливий більш виражений фармакодинамічний ефект (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з молочними й іншими продуктами

Ривароксабан у дозі 10 мг можна приймати під час прийому їжі або незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Вплив на лабораторні параметри

Вплив на результати проб на параметри згортання (ПЧ, АЧТЧ, Нер Test®) є передбачений, з урахуванням механізму дії ривароксабану.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ривароксабан - високо селективний прямиий інгібітор фактора Ха, що має достатню біодоступність при пероральному прийманні.

Активация Фактора X з утворенням Фактора Ха (FXa) через власні й зовнішні шляхи відіграє центральну роль у коагуляційному каскаді.

Фармакодинамічні ефекти

Ривароксабан виявляє дозозалежний вплив на протромбіновий час і достовірно корелює з концентраціями в плазмі ($r=0,98$), якщо для аналізу використовується набір Neoplastin. При використанні інших реактивів результати будуть відрізнятися. Показання приладу варто знімати в секундах, оскільки МНС (міжнародне нормалізоване співвідношення) відкаліброване й провалідоване тільки для кумаринів і не може застосовуватися для інших антикоагулянтів. У пацієнтів, яким проводяться об'ємні ортопедичні втручання, 5/ 95-перцентилів для протромбіну (Neoplastin®) через 2 - 4 години після прийому таблетки (тобто під час досягнення максимального ефекту) коливаються від 13 до 25 секунд.

Також ривароксабан дозозалежно збільшує активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) і результат НерTest®; однак ці параметри не рекомендується використовувати для оцінки фармакодинамічних ефектів ривароксабану. Ривароксабан також впливає на активність анти - фактора Ха; однак стандарти для калібрування відсутні.

У період лікування ривароксабаном проводити моніторинг параметрів згортання крові не потрібно.

Клінічна ефективність і безпека

Профілактика венозних тромбоемболічних явищ у хворих, яким проводяться об'ємні ортопедичні втручання на нижніх кінцівках.

Клінічна програма розробки ривароксабану планувалась з метою демонстрації ефективності ривароксабану, що застосовується для профілактики венозної тромбоемболії (ВТЕ), тобто проксимального й дистального тромбозу глибоких вен (ТГВ) і емболії легеневої артерії (ЕЛА) у хворих, яким проводяться об'ємні ортопедичні втручання на нижній кінцівці. У рамках програми RECORD, що включала контрольовані, рандомізовані, подвійні сліпі клінічні дослідження 3-й фази, було вивчено понад 9500 пацієнтів (7050 пацієнтів, яким проводилося тотальне протезування кульшового суглоба й 2531 пацієнт, якому проводилося тотальне протезування колінного суглоба).

Фармакокінетика.

Всмоктування й біодоступність

Абсолютна біодоступність ривароксабану після приймання дози 10 мг висока і становить 80 %-100 %.

Ривароксабан швидко всмоктується; максимальні концентрації (Смакс.) досягаються через 2-4 години після прийому таблетки.

Застосування таблетки ривароксабану 10 мг під час їди не впливає на АUC (площа під кривою

залежності концентрація – час) та Смакс ривароксабану. Ривароксабан у дозі 10 мг можна приймати незалежно від вживання їжі (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Фармакокінетика ривароксабану характеризується помірною мінливістю; індивідуальна мінливість (варіаційний коефіцієнт) становить від 30 % до 40 %, за винятком дня проведення операції та наступного дня, коли мінливість є високою (70 %).

Розподіл

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

Метаболізм і виведення з організму

Ривароксабан виводиться переважно у формі метаболітів (приблизно 2/3 від призначеної дози), причому половина з них виводиться нирками, а інша половина – з калом. 1/3 призначеної дози підлягає прямій нирковій екскреції з сечею у вигляді незміненої активної речовини, головним чином, за допомогою активної ниркової секреції (приблизно).

Метаболізм ривароксабану здійснюють ізоферменти CYP 3A4, CYP 2J2, а також ферменти, незалежні від системи цитохрому P450. Основними ділянками біотрансформації є морфолінова група, що піддається окисному розкладанню, і амідні групи, що гідролізують.

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

Незмінений ривароксабан є найбільш важливою сполукою в 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. При виведенні ривароксабану із плазми термінальний напівперіод становить від 5 до 9 годин у молодих пацієнтів і від 11 до 13 годин - у літніх пацієнтів.

Стать/літній вік (старше 65 років)

У літніх пацієнтів концентрації ривароксабану в плазмі вищі, ніж у молодих пацієнтів, середнє значення AUC приблизно 1,5-рази перевищує відповідні значення у молодих пацієнтів, головним чином, внаслідок зниженого (уявного) загального й ниркового кліренсу (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

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

Різні вагові категорії

Занадто мала або велика маса тіла (менш 50 кг і більше 120 кг) лише незначно впливає на концентрації ривароксабану в плазмі (розходження становить менш 25 %) (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Дитячий вік

Дані щодо пацієнтів цієї вікової групи відсутні.

Міжетнічні особливості

Клінічно значущі розходження фармакокінетики (ФК) й фармакодинаміки (ФД) у пацієнтів європеїдної, афро-американської, латиноамериканської, японської або китайської етнічної приналежності не спостерігалися (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Печінкова недостатність

Вплив порушення функції печінки на фармакокінетику ривароксабану вивчався в осіб, віднесених відповідно до класифікації Чайлда-Пью, за стандартною процедурою у клінічній розробці.

Першочергова мета класифікації Чайлда-Пью полягає в оцінці прогнозу хронічного захворювання печінки, головним чином цирозу. У пацієнтів, яким призначені антикоагулянти, критичним аспектом порушення функції печінки є знижений синтез нормальних факторів згортання крові у печінці. Оскільки цей аспект охоплюється тільки одним із 5 клінічних/біохімічних визначень, що складають систему класифікації Чайлда-Пью, ризик кровотечі у пацієнтів може не чітко корелювати з цією схемою класифікації. З огляду на це, рішення про лікування пацієнтів антикоагулянтами слід приймати незалежно від класифікації Чайлда-Пью.

Ривароксабан протипоказаний пацієнтам із захворюванням печінки, що супроводжується коагулопатією, яка спричиняє клінічно релевантний ризик кровотечі.

У хворих на цироз печінки з легкою печінковою недостатністю (клас А за Чайлдом-Пью) фармакокінетика ривароксабану лише незначно відрізнялася від відповідних (у середньому 1,2-разове збільшення АUC ривароксабану) показників у контрольній групі здорових добровольців. Релевантні розходження фармакодинамічних властивостей між групами було відсутнє.

У хворих на цироз печінки із середньотяжкою нирковою недостатністю (клас В за Чайлдом-Пью) середня АUC ривароксабана була значно підвищена (2,3-рази) у порівнянні зі здоровими добровольцями внаслідок значущого зниженого кліренсу лікарської речовини, що вказує на серйозне захворюванням печінки. АUC нез'язаної речовини підвищувалась в 2,6 разу. Немає даних щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки.

Пригнічення активності Фактора Ха було виражене сильніше (2,6-кратне розходження) чим у здорових добровольців. ПЧ також (2,1-кратно) перевищувало показники здорових добровольців. Пацієнти з середньотяжким порушенням печінки були більш чутливими до ривароксабану, що призводило до більш крутої кривої залежності ФК\ФД концентрації від ПЧ.

Дані щодо пацієнтів з печінковою недостатністю класу С за Чайлдом-Пью відсутні (див. розділи «Спосіб застосування і дози», «Протипоказання»).

Ниркова недостатність

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

В осіб з легким (Cl_{Cr} 50 - 80 мл/хв), середньотяжким (Cl_{Cr} 30 - 49 мл/хв) або тяжким (Cl_{Cr} 15 - 29 мл/хв) порушенням функції нирок, концентрації ривароксабану в плазмі (АUC) були в 1,4, 1,5 та 1,6 раз більші порівняно зі здоровими добровольцями (див. розділи «Спосіб застосування і дози», «Особливості застосування»).

Відповідні зростання фармакодинамічного ефекту були більш вираженими (див. розділи «Спосіб застосування і дози», «Особливості застосування»).

В осіб з легким, середньотяжким або тяжким порушенням функції нирок загальне пригнічення активності Фактора Ха було в 1,5, 1,9 та 2,0 раза, відповідно, більше порівняно зі здоровими добровольцями; ПЧ подібним чином зростало у 1,3, 2,2 та 2,4 разу відповідно. Дані щодо пацієнтів з $Cl_{Cr} < 15$ мл/хв відсутні.

Не рекомендується застосовувати препарат пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв. Ривароксабан слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну 15 - 30 мл/хв (див. розділи «Спосіб застосування і дози», «Особливості застосування»).

Доклінічні дані з безпеки

За винятком ефектів, пов'язаних з надмірно вираженою фармакологічною дією (кровотечі), доклінічні дані не вказують на існування особливого ризику для людей, базуючись на дослідженнях фармакологічної безпеки, токсичності при застосуванні повторних доз або генотоксичності.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Круглі двоопуклі таблетки світло-червоного кольору з трикутником та цифрою 10 з одного боку та

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 12 з 12. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
логотипом у вигляді байєрівського хреста – з іншого.

Тєрмін придатності.

3 роки.

Умови зберіганья.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5, 10, 30, 100 таблеток у блістері.

Категорія відпустку.

За рецептом.

Заявник.

Байєр Хелскєр АГ.

Місцєзнаходження.

Д-51368 Лєвєркузєн, Німєччина.