

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**Ксарелто®**

**Регистрационный номер:** ЛП-002318

**Торговое наименование:** Ксарелто®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**  
ривароксабан

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой

### **СОСТАВ**

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

*действующее вещество:* ривароксабан микронизированный - 2,50 мг,

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 40,00 мг, кроскармеллоза натрия – 3,00 мг, гипромеллоза 5сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) -3,00 мг, лактозы моногидрат – 35,70 мг, магния стеарат – 0,60 мг, натрия лаурилсульфат – 0,20 мг; *оболочка:* краситель железа оксид желтый – 0,015 мг, гипромеллоза 15сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) – 1,500 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль (3350)) – 0,500 мг, титана диоксид - 0,485 мг.

### **ОПИСАНИЕ**

Круглые двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета. На одной стороне методом выдавливания нанесен треугольник с обозначением дозировки «2.5», на другой стороне логотип компании Байер в виде креста.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** прямые ингибиторы фактора Ха.

**Код АТХ:** B01AF01.

### **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **Фармакодинамика**

##### *Механизм действия*

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор Ха является

компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин. В результате эти реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Ха катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило название «тромбинового взрыва». Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Ха увеличивается в 300000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Ха, что обеспечивает резкий скачок в уровне тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха могут остановить «тромбиновый взрыв». Таким образом, ривароксабан оказывает влияние на результаты некоторых специфических или общих лабораторных исследований, применяемых для оценки свертывающих систем.

### ***Фармакодинамические эффекты***

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на изменение протромбинового времени, которое тесно коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови (коэффициент корреляции 0,98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов. У пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-перцентили значений для протромбинового времени (Neoplastin) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 секунд.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана.

В период лечения препаратом Ксарелто<sup>®</sup> проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Ха.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT электрокардиограммы под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

### **Фармакокинетика**

### ***Всасывание и биодоступность***

Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) достигается через 2-4 часа после приема таблетки.

После приема внутрь ривароксабан всасывается почти полностью и его биодоступность при приеме таблеток 2,5 мг высокая (80-100%) вне зависимости от приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на AUC (площадь под кривой «концентрация – время») и  $C_{\max}$  при приеме дозы 10 мг. Таблетки препарата Ксарелто® в дозировке 2,5 мг могут приниматься как вместе с пищей, так и натощак (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью, коэффициент вариабельности  $C_v\%$  составляет от 30% до 40%.

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение в 29% и 56% в AUC и  $C_{\max}$ , соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

Биодоступность (AUC и  $C_{\max}$ ) ривароксабана 20 мг при приеме целой таблетки сопоставима с биодоступностью препарата, принятого внутрь в виде измельченной таблетки (в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде), а также с биодоступностью препарата при введении через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам.

### ***Распределение***

Ривароксабан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови, она составляет приблизительно 92-95%, в основном ривароксабан связывается с сывороточным альбумином. Препарат имеет средний объем распределения, он составляет приблизительно 50 л.

### ***Метаболизм и выведение***

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от полученной дозы ривароксабана метаболизируется и выводится почками и через кишечник в равных соотношениях. Оставшаяся 1/3 полученной дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов - у пожилых пациентов.

#### ***Пол/Пожилый возраст (старше 65 лет)***

У пожилых пациентов концентрации ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых пациентов; среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

#### ***Масса тела***

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различие составляет менее 25 %) (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

#### ***Детский и подростковый возраст (с рождения до 18 лет)***

Данные по этой возрастной категории отсутствуют (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

#### ***Межэтнические различия***

Клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдалось (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### ***Нарушение функции печени***

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у пациентов, распределенных в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз для пациентов с хроническими заболеваниями печени, главным образом, циррозом. Для пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, наиболее важным следствием нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Так как этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечения.

У пациентов с циррозом печени и легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза). Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значительно сниженного клиренса лекарственного вещества, что указывает на серьезное заболевание печени. Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При помощи измерения протромбинового времени оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи

фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.

### ***Нарушение функции почек***

У пациентов с нарушением функции почек наблюдалось увеличение площади под кривой концентрация - время ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, которая оценивалась по клиренсу креатинина.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 50 – 80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 30 – 49 мл/мин) или тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 15 – 29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC), по сравнению со здоровыми добровольцами (*см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», «С осторожностью»*).

Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также удлинялось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза, соответственно.

Данные о применении препарата Ксарелто® у пациентов с КлКр < 15мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

Данные о применении препарата Ксарелто® у пациентов с КлКр 15-29 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов (*см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», «С осторожностью»*).

В связи с основным заболеванием пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек подвержены повышенному риску кровотечений и тромбозов.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с

ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами - клопидогрелом или тиклопидином.

Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение).
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел «Фармакологические свойства»).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены).
- Тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют).
- Лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера.

- Наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза.

## **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

С осторожностью следует применять препарат:

- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе).
- При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (*см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*).
- При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15 -29 мл/мин) (*см. раздел «Особые указания»*).
- У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) (*см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»*).

Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное



лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

### ***Беременность***

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности (*см. раздел «Противопоказания»*).

Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

### ***Грудное вскармливание***

Данные о применении препарата Ксарелто® для лечения женщин в период грудного вскармливания отсутствуют. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Препарат Ксарелто® может применяться только после прекращения грудного вскармливания (*см. раздел «Противопоказания»*).

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Внутрь.

Препарат Ксарелто® 2,5 мг следует принимать по одной таблетке два раза в день.

Препарат Ксарелто® 2,5 мг следует принимать независимо от приема пищи.

### ***Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после ОКС***

После ОКС рекомендуемый режим приема для профилактики сосудистых событий составляет по 1 таблетке препарата Ксарелто® 2,5 мг два раза в день. Пациентам также необходимо принимать суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг

или суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг в сочетании с суточной дозой клопидогрела 75 мг или стандартной суточной дозой тиклопидина.

Проводимое лечение должно регулярно оцениваться с точки зрения соблюдения баланса между риском развития ишемических событий и риском кровотечения. Продолжительность лечения составляет 12 месяцев. Лечение может быть продлено до 24 месяцев для отдельных пациентов, поскольку данные о лечении такой длительности ограничены.

Лечение препаратом Ксарелто® 2,5 мг следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лечение препаратом Ксарелто® следует начинать минимум через 24 часа после госпитализации. Прием препарата Ксарелто® 2,5 мг следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

***Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА***

Рекомендуемый режим дозирования для профилактики сосудистых событий у пациентов с ИБС или ЗПА составляет по 1 таблетке препарата Ксарелто® 2,5 мг два раза в день в комбинации с суточной дозой ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг.

Лечение препаратом Ксарелто® 2,5 мг должно быть долгосрочным при условии, что получаемая польза перевешивает имеющиеся риски.

У пациентов с острым тромботическим явлением или необходимостью вмешательства на сосудах, которым требуется двойная антитромбоцитарная терапия, следует оценить необходимость продолжения приема препарата Ксарелто® 2,5 мг два раза в день в зависимости от типа тромботического явления или процедуры, а также вида антитромбоцитарной терапии. Безопасность и эффективность препарата Ксарелто® 2,5 мг при приеме два раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом или тиклопидином были изучены только у пациентов, недавно перенесших ОКС. Применение двойной антитромбоцитарной терапии в комбинации с приемом препарата Ксарелто® 2,5 мг два раза в день у пациентов с ИБС или ЗПА не изучалось.

Пациентам, которым диагностировали ИБС или ЗПА, лечение препаратом Ксарелто® 2,5 мг два раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 75-100 мг один раз в день может быть начато в любое время.

Если доза пропущена, пациент должен продолжить прием препарата Ксарелто® 2,5 мг в обычной дозе, то есть в следующий запланированный в соответствии с рекомендациями прием.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ксарелто® может быть измельчена или смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом. Измельченная таблетка препарата Ксарелто® может быть введена через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовывать с врачом перед приемом препарата Ксарелто®. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### ***Дополнительная информация для особых групп пациентов***

##### ***Пациенты с нарушением функции печени***

Препарат Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения (см. «Противопоказания»).

Пациентам с другими заболеваниями печени коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Ограниченные клинические данные, полученные на пациентах с умеренным нарушением функций печени (класс В по Чайлд-Пью), указывают на значительное увеличение фармакологической активности. Для пациентов с тяжелым нарушением функций печени (класс С по Чайлд-Пью) клинических данных нет в наличии (см. разделы «Противопоказания», «Фармакологические свойства»).

##### ***Пациенты с нарушением функции почек***

Коррекции дозы не требуется, если препарат Ксарелто® применяется у пациентов с нарушением функции почек легкой (КлКр 50-80 мл/мин) или средней (КлКр 30-49 мл/мин) степени тяжести (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Ограниченные клинические данные, полученные на пациентах с тяжелым нарушением функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), указывают на то, что концентрация ривароксабана в

плазме крови в данной популяции пациентов значительно повышена. Поэтому у таких пациентов препарат Ксарелто® необходимо применять с осторожностью (см. раздел «Особые указания», «Фармакологические свойства»).

Применение препарата Ксарелто® не рекомендовано у пациентов с КлКр < 15 мл/мин (см. раздел «Противопоказания»).

#### ***Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Ксарелто®***

При переходе пациентов с АВК на препарат Ксарелто® значения МНО будут ошибочно завышенными после приема препарата Ксарелто®. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарелто® и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### ***Переход с терапии препаратом Ксарелто® на терапию антагонистами витамина К (АВК)***

Существует возможность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с терапии препаратом Ксарелто® на терапию АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что при переходе с препарата Ксарелто® на терапию АВК препарат Ксарелто® может способствовать повышению МНО.

У пациентов, которые переходят с терапии препаратом Ксарелто® на терапию АВК, последние следует принимать непрерывно до тех пор, пока значение МНО не составит  $\geq 2,0$ . В первые два дня переходного периода АВК следует применять в стандартных дозах, адаптируя впоследствии дозу АВК в соответствии со значением МНО. Так как пациенты в этот период получают одновременно и препарат Ксарелто®, и АВК, МНО следует оценивать не ранее, чем через 24 часа (после первой дозы, но до следующего приема препарата Ксарелто®). Таким образом, после прекращения применения препарата Ксарелто® МНО в качестве надежной оценки терапевтического эффекта АВК может использоваться не ранее, чем через 24 часа после последнего приема препарата Ксарелто® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Способ применения и дозы»).

#### ***Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на терапию препаратом Ксарелто®***

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата Ксарелто® следует начинать за 0 – 2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

***Переход с терапии препаратом Ксарелто® на терапию парентеральными антикоагулянтами***

Следует отменить препарат Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в то время, когда нужно было принимать следующую дозу препарата Ксарелто®.

***Дети и подростки (с рождения до 18 лет)***

Безопасность и эффективность применения у детей и подростков до 18 лет не установлены.

***Пациенты пожилого возраста***

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

***Пол***

Коррекции дозы в зависимости от пола не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

***Масса тела***

Коррекции дозы в зависимости от массы тела не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

***Этническая принадлежность***

Коррекции дозы в зависимости от этнической принадлежности не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»)

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Безопасность препарата Ксарелто® оценивалась в тринадцати исследованиях III фазы, включавших 53 103 пациентов, принимавших препарат Ксарелто®.

**Таблица 1:**

**Число пациентов, участвовавших в исследовании и принявших как минимум 1 дозу ривароксабана, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы с использованием препарата Ксарелто®**

<b>Терапевтическая область</b>	<b>Число пациентов*</b>	<b>Суммарная суточная доза</b>	<b>Максимальная продолжительность лечения</b>
Профилактика венозной тромбозной (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика венозной тромбозной у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	3 997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА	6 790	День 1 – 21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Профилактика инсульта и системной тромбозной у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой	31 месяц

		кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином	
Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА	18 244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг или 10 мг в монотерапии	47 месяцев

\* Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.

**Таблица 2:**

**Частота возникновения кровотечений и анемии у пациентов, получавших препарат Ксарелто®, по результатам исследований III фазы**

Терапевтическая область	Любые кровотечения	Анемия
Профилактика ВТЭ у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6,8% пациентов	5,9% пациентов
Профилактика венозной тромбоземболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	12,6% пациентов	2,1% пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА	23% пациентов	1,6% пациентов
Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	28 событий на 100 пациенто-лет	2,5 событий на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	22 события на 100 пациенто-лет	1,4 события на 100 пациенто-лет
Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для	6,7 события на 100 пациенто-лет	0,15 события на 100 пациенто-лет*

профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА.		
--	--	--

*\* При сборе данных о нежелательных явлениях применялся предусмотренный выборочный подход*

Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел "С осторожностью").

Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии (см. раздел "Передозировка").

Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия.

При применении препарата Ксарелто® регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как синдром повышенного субфасциального давления (компармент-синдром) и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует учитывать возможность развития кровотечения.

Частота встречаемости НЛР (нежелательных лекарственных реакций) при применении препарата Ксарелто® приведена в таблице ниже. В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота встречаемости определяется как:

очень часто ( $\geq 1/10$ ),

часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),

нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ),

редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ).



**Таблица 3:**

**Все возникшие на фоне лечения нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов в клинических исследованиях III фазы (кумулятивные данные RECORD 1-4, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (DVT/PE/Extension/CHOICE) и COMPASS\*)**

<b>Системно-органный класс (MedDRA – Медицинский словарь нормативно-правовой лексики версия 20.0)</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Редко</b>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов) <sup>A</sup>	
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергическая реакция, аллергический дерматит	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Внутричерепные и внутримозговые кровоизлияния, обморок	
Нарушения со стороны органа зрения	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов	Снижение артериального		

Системно-органный класс (MedDRA – Медицинский словарь нормативно- правовой лексики версия 20.0)	Часто	Нечасто	Редко
	давления, гематома		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение, кровохарканье		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Кровоточивость десен, желудочно- кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно- кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор <sup>A</sup> , диарея, рвота <sup>A</sup>	Сухость во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Нарушение функции печени	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь,	Крапивница	

Системно-органный класс (MedDRA – Медицинский словарь нормативно- правовой лексики версия 20.0)	Часто	Нечасто	Редко
	экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в конечностях <sup>A</sup>	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию <sup>B</sup> ), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови) <sup>A</sup>		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Лихорадка <sup>A</sup> , периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек <sup>A</sup>
Лабораторные и	Повышение	Повышение	Повышение

Системно-органный класс (MedDRA – Медицинский словарь нормативно- правовой лексики версия 20.0)	Часто	Нечасто	Редко
инструментальные данные	активности печеночных трансаминаз	концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы <sup>A</sup> , повышение активности ЛДГ <sup>A</sup> , повышение активности липазы <sup>A</sup> , повышение активности амилазы <sup>A</sup> , повышение активности ГГТ <sup>A</sup>	концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него)
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома	Выделение секрета из раны <sup>A</sup>	Сосудистая псевдоаневризма <sup>C</sup>

- A - наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях
- B - наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет
- C - наблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных вмешательств).

\* Применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям. Так как частота нежелательных лекарственных реакций не повысилась, и так как никаких новых нежелательных лекарственных реакций идентифицировано не было, данные из исследования COMPASS не были включены для расчета частоты в данной таблице.

Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Наиболее частыми кровотечениями ( $\geq 4$  %) являлись носовое кровотечение (5,9 %) и желудочно-кишечное кровотечение (4,2 %).

При проведении пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях приведенных ниже нежелательных реакций, развитие которых имело временную связь с приемом препарата Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости таких нежелательных реакций в рамках пострегистрационного мониторинга не представляется возможным.

**Нарушения со стороны иммунной системы:** ангионевротический отек, аллергический отек. В рамках регистрационных клинических исследований (РКИ) III фазы такие нежелательные реакции были расценены как *нечастые* (от  $>1/1000$  до  $<1/100$ ).

**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** холестаза, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение). В рамках РКИ III фазы такие нежелательные реакции были расценены как *редкие* (от  $>1/10000$  до  $<1/1000$ ).

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** тромбоцитопения. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные реакции были расценены как *нечастые* (от  $>1/1000$  до  $<1/100$ ).

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 600 мг без развития кровотечений или других нежелательных явлений. В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего увеличения средней концентрации ривароксабана в плазме при применении супратерапевтических доз, равных 50 мг или выше.

Специфического антидота, противодействующего фармакодинамическим эффектам ривароксабана, не существует. В случае передозировки препаратом Ксарелто® можно применять активированный уголь для уменьшения всасывания препарата. В связи со значительным связыванием с белками плазмы считается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа.

### ***Лечение кровотечений***

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости вообще отменить лечение данным препаратом. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно от 5 до 13 часов. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с применением процедур контроля за продолжением кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если не представляется возможным контролировать кровотечение с помощью приведенных выше процедур, можно использовать введение специфических прокоагулянтных препаратов обратного действия, таких как концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих препарат Ксарелто®, весьма ограничен.

Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на антикоагулянтную активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих препарат Ксарелто®. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих препарат Ксарелто®, отсутствует.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### **Фармакокинетические взаимодействия**

Ривароксабан в основном выводится с помощью опосредованного цитохромом P450 (СУР 3А4, СУР 2J2) метаболизма в печени и почечной экскрецией неизмененного препарата с участием Р-гликопротеина (Р-gp)/системы транспортного белка Vcpr (белок устойчивости рака молочной железы).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ривароксабана с дронедавроном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

#### ***Ингибирование СУР***

Ривароксабан не ингибирует СУР 3А4 или любые другие основные изоформы СУР.

#### ***Индукция СУР***

Ривароксабан не индуцирует СУР 3А4 или любые другие основные изоформы СУР.

#### ***Влияние на ривароксабан***

Одновременное применение ривароксабана с мощными ингибиторами СУР 3А4 и Р-gp может привести к снижению печеночного и почечного клиренса, таким образом, значительно увеличить системное воздействие.

Одновременное применение ривароксабана с азоловым противогрибковым препаратом кетоконазолом (400 мг один раз в день), мощным ингибитором СУР 3А4 и Р-gp, приводило к увеличению средней равновесной АUC в 2,6 раза и увеличению средней  $C_{max}$  ривароксабана в 1,7 раза, со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата.

Одновременное применение ривароксабана с ингибитором протеазы ВИЧ ритонавиром (600 мг 2 раза в день), мощным ингибитором СУР 3А4 и Р-gp, приводило к увеличению средней АUC в 2,5 раза и увеличению средней  $C_{max}$  ривароксабана в 1,6 раза, со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата.

Поэтому ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами или ингибиторами протеазы ВИЧ (см. разделы «С осторожностью», «Особые указания»).

Другие активные вещества, угнетающие хотя бы один из путей элиминации ривароксабана, опосредованный или СУР 3А4, или Р-gp, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Кларитромицин (500 мг 2 раза в день), который считается мощным ингибитором СУР 3А4 и умеренным ингибитором Р-gp, приводил к увеличению средней АUC ривароксабана в

1,5 раза и увеличению его средней  $C_{\max}$  в 1,4 раза. Это увеличение, близкое к величине нормальной изменчивости AUC и  $C_{\max}$ , рассматривалось как клинически незначимое.

Эритромицин (500 мг три раза в день), который умеренно ингибирует CYP 3A4 и P-gp, приводил к увеличению средней AUC и  $C_{\max}$  ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение находилось в пределах величины нормальной изменчивости AUC и  $C_{\max}$  и рассматривалось как клинически незначимое.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в день) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза и  $C_{\max}$  в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин) эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2,0 раза и  $C_{\max}$  в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии (см. раздел «С осторожностью»).

Флуконазол (400 мг один раз в день), который считается умеренным ингибитором CYP 3A4, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению средней  $C_{\max}$  в 1,3 раза. Это увеличение находилось в пределах величины нормальной изменчивости AUC и  $C_{\max}$  и рассматривалось как клинически незначимое (см. раздел «Особые указания»).

Одновременное применение ривароксабана с мощным индуктором CYP 3A4 и P-gp рифампицином приводило к уменьшению AUC ривароксабана в среднем приблизительно на 50 % с параллельным снижением его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP 3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или Зверобоем продырявленным) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме.

Мощные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью у пациентов с ИБС, ЗПА или после ОКС, получающих препарат Ксарелто® 2,5 мг два раза в сутки.

#### **Фармакодинамические взаимодействия**

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с препаратом Ксарелто® (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект, связанный с подавляющим влиянием на активность фактора Ха без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертывания (ПВ (протромбиновое время), АЧТВ (активированное



частичное тромбопластиновое время). Эноксапарин не влияет на фармакокинетику ривароксабана (см. раздел «Особые указания»).

Клопидогрел (насыщающая доза 300 мг, за которой следует поддерживающая доза 75 мг) не продемонстрировал фармакокинетического взаимодействия (с препаратом Ксарелто® в дозе 15 мг), однако было зарегистрировано значимое увеличение времени кровотечения в подгруппе пациентов, которое не коррелировало со степенью агрегации тромбоцитов, количеством рецепторов к Р-селектину или GPIIb/IIIa (см. раздел «Особые указания»).

После одновременного применения препарата Ксарелто® (15 мг) и 500 мг напроксена клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, могут встречаться пациенты с более выраженным фармакодинамическим ответом (см. раздел «Особые указания»).

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью» и «Особые указания»).

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата Ксарелто® с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и антиагрегантными средствами, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения.

Переход пациентов с варфарина (МНО = от 2,0 до 3,0) на препарат Ксарелто® (20 мг) или с препарата Ксарелто® (20 мг) на варфарин (МНО = от 2,0 до 3,0) увеличивал протромбиновое время/МНО (Неопластин) больше, чем при простой суммации эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов препарата Ксарелто® во время переходного периода в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-фактора Ха, протромбиназо-индуцированное время свертывания и НЕР-тест. Начиная с 4-го дня после прекращения применения варфарина все лабораторные показатели (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на ЭПТ) отражают только влияние препарата Ксарелто® (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты варфарина во время переходного периода, можно использовать значение МНО при  $C_{\text{trough}}$  ривароксабана (через

24 часа после приема первой дозы ривароксабана), так как в данный момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

Между варфарином и препаратом Ксарелто® не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Как и в случае применения других антикоагулянтов, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата Ксарелто® с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН), поскольку применение этих препаратов повышает риск кровотечения. Результаты клинических исследований продемонстрировали численное повышение больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при совместном применении этих препаратов.

#### ***Продукты питания и молочные продукты***

Препарат Ксарелто® можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### ***Взаимодействия отсутствуют***

Фармакокинетические взаимодействия между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и Р-gp) отсутствуют.

Одновременное назначение ингибитора протонного насоса омепразола, антагониста H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов ранитидина, антацида гидроксида алюминия/гидроксида магния, напроксена, клопидогрела или эноксапарина не оказывает влияния на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

Клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий при сочетанном приеме препарата Ксарелто® и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг выявлено не было.

#### ***Влияние на лабораторные показатели***

Препарат Ксарелто® оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, Нер-тест) в связи со своим механизмом действия.

### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

#### ***Применение сопутствующих препаратов***

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например,

кетоконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами CYP 3A4 и P-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Однако азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### ***Нарушение функции почек***

Ривароксабан следует с осторожностью применять у пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому, вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития как кровотечений, так и тромбозов. В связи с ограниченным количеством клинических данных, ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15-29 мл/мин.

Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КлКр <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому ривароксабан не рекомендуется к применению у таких пациентов (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакологические свойства»).

За пациентами с тяжелым нарушением функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения, а также пациентами, получающими сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами или ингибиторами ВИЧ-протеаз, необходимо проводить тщательное наблюдение на предмет наличия признаков кровотечения после начала лечения. Наблюдение может осуществляться путем проведения регулярного физикального обследования пациентов, тщательного контроля за

состоянием дренажа послеоперационной раны, а также путем периодического определения гемоглобина.

#### ***Пациенты с инсультом и/или ТИА в анамнезе***

Прием препарата Ксарелто® в дозе 2,5 мг два раза в день противопоказан у пациентов с ОКС, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе. Было проведено исследование лишь нескольких пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, но полученные ограниченные данные демонстрируют отсутствие клинической выгоды от лечения ривароксабаном у таких пациентов.

#### ***Пациенты с геморрагическим или лакунарным инсультом***

Пациенты с ИБС или ЗПА с наличием в анамнезе геморрагического или лакунарного инсульта не изучались. Таким пациентам противопоказано лечение препаратом Ксарелто® 2,5 мг два раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

#### ***Пациенты с ишемическим нелакунарным инсультом***

Пациенты с ИБС или ЗПА, у которых наблюдался ишемический нелакунарный инсульт в течение предшествующего месяца, не изучались. Таким пациентам противопоказано лечение препаратом Ксарелто® 2,5 мг два раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в течение первого месяца после инсульта.

#### ***Риск кровотечения***

Как и при приеме других антикоагулянтов необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Ксарелто®, для выявления признаков кровотечения.

В случае тяжелого кровотечения прием препарата Ксарелто® должен быть прекращен.

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном в дополнение к монотерапии или двойной антитромбоцитарной терапии. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений, которые будут сочтены допустимыми.

Препарат Ксарелто®, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять при лечении пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в том числе:

- врожденные или приобретенные нарушения свертывания;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- активная желудочно-кишечная патология с язвообразованием;
- недавно перенесенная острая язва в желудочно-кишечном тракте;
- сосудистая ретинопатия;
- недавнее внутримозговое или внутримозговое кровоизлияние;
- интраспинальные или интрацеребральные сосудистые аномалии;
- недавно проведенная хирургическая операция на головном, спинном мозге или офтальмологическая операция;
- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов, другие антитромботические препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты, получающие препарат Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или препарат Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином, в качестве длительного сопутствующего лечения могут получать НПВП, только если положительные эффекты лечения оправдывают имеющийся риск кровотечения.

У пациентов с риском развития язвообразования в желудочно-кишечном тракте можно использовать соответствующее профилактическое лечение (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Любое необъяснимое снижение гемоглобина или артериального давления должно приводить к поиску источника кровотечения.

У пациентов после ОКС эффективность и безопасность препарата Ксарелто® 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантным средством ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином. Применение в комбинированной терапии с другими антиагрегантными средствами

(например, прасугрелом или тикагрелором) не было изучено, по этой причине не рекомендовано к применению.

### ***Спинальная анестезия***

При выполнении эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбозмембральных осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному параличу.

Риск этих событий в дальнейшем повышается при применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение.

Врач должен сопоставить потенциальную пользу и относительный риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозировке 2,5 мг два раза в день с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом или тиклопидином в описанных ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением эпидуральной/спинальной анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый (*см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»*). Однако, точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

Следует обращать внимание на одновременное применение ингибиторов агрегации тромбоцитов и в случае необходимости прекратить их применение.

### ***Хирургические операции и вмешательства***

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Ксарелто® 2,5 мг следует прекратить по крайней мере за 12 часов до вмешательства, если это возможно, и на основании клинической оценки врача.

Если у пациента, получающего ингибиторы агрегации тромбоцитов, которому проводится плановое оперативное вмешательство, отсутствует необходимость в антиагрегантном эффекте, применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить, как указано в инструкции по применению препарата, предоставляемой производителем.

Если процедуру нельзя отложить, необходимо провести сравнительную оценку повышенного риска кровотечения и необходимости срочного вмешательства.

Прием препарата Ксарелто® следует возобновить как только это будет возможно, после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии, что клинические показатели будут позволять и будет достигнут адекватный гемостаз (см. раздел "Фармакологические свойства").

#### ***Пациенты с искусственными клапанами сердца***

Основываясь на данных рандомизированного контролируемого клинического исследования по сравнению терапии препаратом Ксарелто® и антитромбоцитарной терапии, применение препарата Ксарелто® не рекомендуется для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Безопасность и эффективность применения препарата Ксарелто® не изучались у пациентов с какими-либо другими искусственными клапанами сердца или у пациентов после иных вмешательств на клапанах сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ксарелто® обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данных категорий пациентов.

#### ***Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома***

Применение препарата Ксарелто® не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован устойчивый тройной позитивный антифосфолипидный синдром (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I), поскольку терапия ривароксабаном сопровождается повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией антагонистами витамина К (АВК).

#### ***Кожные реакции***

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию препаратом Ксарелто®.

#### ***Женщины детородного возраста***

Препарат Ксарелто® можно применять у женщин детородного возраста только при условии применения эффективных методов контрацепции.

#### ***Удлинение скорректированного интервала QT***

На фоне лечения ривароксабаном удлинения интервала QT не наблюдалось.

### **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**

На фоне приема препарата отмечалось возникновение обмороков и головокружения, которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами (см. раздел "Побочное действие"). Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг.

По 14 или 10 таблеток в блистеры из Ал/ПП. По 1, 2, 4, 7, 12, 14 блистеров по 14 таблеток или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускается по рецепту.



**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО  
ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1,  
51373 Leverkusen, Germany

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

Вторичная/потребительская упаковка

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

или

Штегеманн Лонферпакунг унд Логистишер Сервис е.К., Уп'н Ниен-Эш 14, Гревен, 48268,  
Германия

Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e.K., Up'n Nien Esch 14, 48268 Greven,  
Germany

Выпускающий контроль качества

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

**ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ**

АО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

Тел. +7 (495) 231-12-00

[www.bayer.ru](http://www.bayer.ru)

**Данная версия инструкции действует с 22.05.2020**