

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Ксарелто®

Регистрационный номер: ЛП-001457

Торговое наименование: Ксарелто®

Международное непатентованное наименование: ривароксабан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: ривароксабан микронизированный 15,00 мг или 20,00 мг,
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 37,50 мг или 35,00 мг,
кроскармеллоза натрия – 3,00 мг, гипромеллоза 5 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) – 3,00 мг, лактозы моногидрат – 25,40 мг или 22,90 мг, магния стеарат – 0,60 мг,
натрия лаурилсульфат – 0,50 мг; *оболочка:* краситель железа оксид красный – 0,15 мг или 0,35 мг, гипромеллоза 15 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) – 1,50 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль (3350)) – 0,50 мг, титана диоксид – 0,35 мг или 0,15 мг, соответственно.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 15 мг: круглые двояковыпуклые таблетки розово-коричневого цвета, покрытые пленочной оболочкой; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне - треугольник с обозначением дозировки «15», на другой - фирменный байеровский крест.

Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки красно-коричневого цвета, покрытые пленочной оболочкой; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне - треугольник с обозначением дозировки «20», на другой - фирменный байеровский крест.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: В01АF01.

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 протромбиновое время и хорошо коррелирует с концентрациями в плазме ($r=0,98$), 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 с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 1-4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 10 до 50 секунд у пациентов со средней степенью нарушения функции почек, принимающих 15 мг один раз в день.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд у пациентов, принимающих 15 мг два раза в день, и от 15 до 30 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Также, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного анти-фактора Ха теста.

В период лечения препаратом Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания

крови не требуется.

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.

Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80-100 %) независимо от приема пищи. При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечено изменения AUC (площадь под кривой «концентрация – время») и C_{max} (максимальная концентрация).

В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме 20 мг натоцак наблюдалась биодоступность 66 %. При приеме препарата Ксарелто® 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39 % по сравнению с приемом натоцак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. Препарат Ксарелто® 20 мг, 15 мг следует принимать во время еды.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) 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

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95 %) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения – умеренный, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Метаболизм и выведение

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 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 человеческой плазме, 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 концентрация 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»).

Пациенты с нарушением 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 хронических заболеваний печени, главным образом, цирроза. У 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 испытуемых (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 (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением 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 50-80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин) и тяжелой степенью нарушения функции почек (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», «С осторожностью», «Особые указания»).

Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с КлКр 50-80 мл/мин, КлКр 30-49 мл/мин и КлКр 15-29 мл/мин 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 увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

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

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

Пациенты с острым тромбозом глубоких вен (ТГВ)

У пациентов, получающих ривароксабан в дозе 20 мг для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) один раз в сутки, среднее геометрическое значение максимальной концентрации через 2-4 часа после приема препарата составило 215 мкг/л (22-535 мкг/л); среднее геометрическое значение минимальной концентрации через 24 часа после приема препарата составило 32 мкг/л (6-239 мкг/л). Интервал прогнозирования = 90 %

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

При приеме ривароксабана в дозе от 5 до 30 мг два раза в сутки оценивалось соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и конечными фармакодинамическими точками

(ингибирование фактора Ха, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест®).

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели Еmax.

Модель линейных отрезков демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением протромбинового времени. Угол наклона значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin базовая линия протромбинового времени составила около 13 сек с уклоном около 3-4 сек (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателя у здоровых пациентов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, 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;

- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений (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 у 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);
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

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 язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах 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) 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), 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 кровотечений.

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 препаратом Ксарелто®.

Грудное вскармливание

Данные о применении ривароксабана 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 отмены грудного вскармливания (*см. раздел «Противопоказания»*).

Фертильность

Исследования показали, что ривароксабан не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс. Исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Препарат Ксарелто® 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом. После приема измельченной таблетки препарата Ксарелто® 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Измельченная таблетка препарата Ксарелто® может быть введена через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать 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. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в день.

Для пациентов с нарушением функции почек (КлКр 30-49мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день.

Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Продолжительность лечения: терапия препаратом Ксарелто® должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск возможных осложнений (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Действия при пропуске приема дозы

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Рекомендованная начальная доза при лечении острых ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии рекомендованная доза препарата Ксарелто® составляет 10 мг*один раз в день или 20 мг один раз в день, в зависимости от индивидуального соотношения риска рецидива ТГВ или ТЭЛА и риска кровотечения.

Таблица 1.

	Период	Схема приема	Суммарная суточная доза
Лечение и профилактика	От 1 до 21 дня	15 мг два раза в день	30 мг
	После 22 дня	20 мг один раз в день	20 мг

рецидивов ТГВ или ТЭЛА			
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг* один раз в день или 20 мг один раз в день	10 мг или 20 мг

* в случае необходимости приема препарата в дозе 10 мг следует применять препарат Ксарелто[®], выпускаемый в соответствующей дозировке.

Максимальная суточная доза составляет 30 мг (по 15 мг два раза в день) в течение первых 3 недель лечения и максимум 20 мг при дальнейшем применении препарата.

Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательного взвешивания пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. раздел «С осторожностью»). Минимальная продолжительность курса лечения (не менее 3 месяцев) должна основываться на оценке, касающейся обратимых факторов риска (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации). Решение о продлении курса лечения на более длительное время основывается на оценке, касающейся постоянных факторов риска, или в случае развития идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

Действия при пропуске приема дозы

Важно придерживаться установленного режима дозирования.

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в день, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ксарелто[®] для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования один раз в день, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ксарелто[®] и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Отдельные группы пациентов

Коррекции дозы в зависимости от возраста пациента (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической принадлежности не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений (см. раздел «Противопоказания»).

Пациентам с другими заболеваниями печени изменения дозировки не требуются (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин). Для этой категории пациентов препарат Ксарелто® следует применять с осторожностью.

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КлКр < 15мл/мин (см. разделы «Фармакологические свойства», «Противопоказания», «Особые указания»).

При назначении препарата Ксарелто® пациентам со средней (КлКр 30-49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15-29 мл/мин) степенью нарушения функции почек необходимо следовать рекомендациям ниже:

- При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день (см. раздел «Фармакологические свойства»).
- При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА рекомендованная доза препарата Ксарелто® составляет 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ксарелто® составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата Ксарелто® в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и в клинических исследованиях не изучались (см. разделы «Особые указания», «Фармакологические свойства»).

При применении препарата Ксарелто® в дозировке 10 мг коррекция дозы не требуется. При назначении препарата Ксарелто® пациентам с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Переход с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Ксарелто®

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ксарелто® при величине МНО $\leq 3,0$.

При ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ксарелто® при величине МНО $\leq 2,5$.

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

Переход с препарата Ксарелто® на лечение антагонистами витамина К (АВК)

Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с препарата Ксарелто® на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что препарат Ксарелто® может способствовать повышению МНО. Пациентам, перешедшим с препарата Ксарелто® на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Таким образом, во время одновременного применения препарата Ксарелто® и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Ксарелто®. После прекращения применения препарата Ксарелто® значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ксарелто®

У 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 препарата Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить препарат Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу препарата Ксарелто®.

Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии

Лечение препаратом Ксарелто® может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной

эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение препаратом Ксарелто® должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии.

Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием

Пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения после ЧКВ со стентированием рекомендуется принимать препарат Ксарелто® в уменьшенной дозе 15 мг 1 раз в день (или 10 мг 1 раз в день для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y12. Рекомендуется продолжать эту схему терапии в течение максимум 12 месяцев после ЧКВ со стентированием. Через 12 месяцев терапии следует прекратить прием ингибитора рецептора P2Y12 и продолжить монотерапию препаратом Ксарелто® с использованием стандартных дозировок для пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (см. подразделы «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения», «Пациенты с нарушением функции почек»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность препарата Ксарелто® оценивалась в тринадцати исследованиях III фазы с участием 53103 пациентов, принимавших препарат Ксарелто®.

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® указаны в таблице 2 ниже:

Таблица 2.

Терапевтическая область	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6 097	10 мг	39 дней

Профилактика венозной тромбоземболии 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 тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином	31 месяц
Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или ЗПА	18244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг или 10 мг в монотерапии	47 месяцев

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

Частота возникновения кровотечений и анемии у пациентов, получавших лечение препаратом Ксарелто® клинических исследованиях III фазы:

Таблица 3.

Показание к применению	Количество пациентов	
	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию по замене	6,8 %	5,9 %

тазобедренного или коленного сустава		
Профилактика венозной тромбоземболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	12,6 %	2,1 %
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА	23 %	1,6 %
Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	28 событий на 100 пациенто-лет	2,5 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (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 профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА	6,7 события на 100 пациенто-лет	0,15 события на 100 пациенто-лет*

* При сборе данных о нежелательных явлениях применялся предустановленный выборочный подход

Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел «С осторожностью»). Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности 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 вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

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

Частота встречаемости НЛР (нежелательных лекарственных реакций) при использовании 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: (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$),

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

редко: (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$),

Таблица 4: 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 и EINSTEIN (DVT/PE/Extension CHOICE) и COMPASS*)

Системно-органный класс (MedDRA - Медицинский словарь нормативно-правовой лексики версия 20.0)	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)	Тромбоцитоз (включая повышенное содержание тромбоцитов) ^A	
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергическая реакция, аллергический дерматит	

Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Внутричерепные кровоизлияния, обморок	
Нарушения со стороны органа зрения	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов	Выраженное снижение артериального 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 животе, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A	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, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в конечностях ^А	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию ^В), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины) ^А		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Лихорадка ^А , периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек ^А

Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^A , повышение активности ЛДГ ^A , повышение активности липазы ^A , повышение активности амилазы ^A , повышение активности ГГТ ^A	Повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него)
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	Кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома	Выделение секрета из раны ^A	Сосудистая псевдоаневризма ^C

^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.

Во время 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 РКИ III фазы такие нежелательные явления были расценены как *нечастые* (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

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

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно применять активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Лечение кровотечений

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

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты, такие, как концентрат протромбинового комплекса, активированный концентрат факторов протромбинового комплекса или рекомбинантный VIIa фактор. Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих препарат Ксарелто[®], весьма ограничен.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и апротинина 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

Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также – путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Vcgr (P-гликопротеина/белка устойчивости к раку молочной железы).

Ингибирование CYP

Ривароксабан не ингибирует CYP 3A4 или любые другие основные изоформы CYP.

Индукция CYP

Ривароксабан не индуцирует CYP 3A4 или любые другие основные изоформы CYP.

Влияние на ривароксабан

Одновременное применение ривароксабана и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса ривароксабана и, таким образом, значительно увеличить его системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и азолового противогрибкового средства кетоконазола (400 мг 1 раз в день), являющегося мощным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата.

Совместное назначение ривароксабана и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза в день), являющегося мощным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,6 раза, что сопровождалось значительным усилением

фармакодинамического действия препарата. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ (см. разделы «С осторожностью», «Особые указания»).

Кларитромицин (500 мг 2 раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Эритромицин (500 мг 3 раза в день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

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), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней C_{max} в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Совместное применение препарата Ксарелто® и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Уменьшение концентраций ривароксабана в плазме крови признано клинически незначимым. Мощные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью.

Фармакодинамические взаимодействия

После одновременного применения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и препарата Ксарелто® (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин натрия не изменял фармакокинетику ривароксабана (см. раздел «С осторожностью»).

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

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между препаратом Ксарелто® (15 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но в подгруппе пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора (см. раздел «С осторожностью»).

После совместного применения препарата Ксарелто® (15 мг) и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата Ксарелто® с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, 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) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина 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-Ха, PiCT и HerTest®. Начиная с 4-го дня после прекращения применения варфарина все результаты анализов (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только влияние препарата Ксарелто® (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при $C_{\text{промеж.}}$ ривароксабана (спустя 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный период.

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

Лекарственное взаимодействие препарата Ксарелто® с антагонистом витамина К (АВК) фениндионом не изучалось. Рекомендуется по мере возможности избегать перевода пациентов с терапии препаратом Ксарелто® на терапию АВК фениндионом и наоборот.

Имеется ограниченный опыт перевода пациентов с терапии АВК аценокумаролом на препарат Ксарелто®.

Если возникает необходимость перевести пациента с терапии препаратом Ксарелто® на терапию АВК фениндионом или аценокумаролом, то следует соблюдать особую осторожность, в период совместного приема препарата Ксарелто® и АВК ежедневный контроль фармакодинамического действия препаратов (МНО, протромбиновое время) должен проводиться непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Ксарелто®.

Если возникает необходимость перевести пациента с терапии АВК фениндионом или аценокумаролом на терапию препаратом Ксарелто®, то следует соблюдать особую осторожность, контроль фармакодинамического действия препаратов при этом не требуется.

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® 15 мг и 20 мг следует принимать во время приема пищи (*см. раздел “Фармакологические свойства”*).

Взаимодействий не выявлено

Никаких фармакокинетических взаимодействий между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина) не выявлено.

Совместное применение с ингибитором протонной помпы омепразолом, антагонистом H₂-рецепторов ранитидином, антацидами алюминия гидроксидом / магния гидроксидом,

напроксеном, клопидогрелом или эноксапарином не влияет на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

Не наблюдалось никаких клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении препарата Ксарелто® и 500 мг ацетилсалициловой кислоты.

Влияние на лабораторные параметры

Препарат Ксарелто® оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, НерТест®) в связи со своим механизмом действия (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакодинамические эффекты»).

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 СYP3A4 и Р-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. разделы «С осторожностью», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Однако, азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор СYP3A4, 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. разделы «С осторожностью», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов с тяжелым нарушением 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 кровотечений. Поэтому, вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития как кровотечения, так и тромбоза. 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 применение препарата Ксарелто® не рекомендуется у таких пациентов (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Фармакологические свойства»).

За пациентами с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), 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.

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: кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. 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 у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в том числе:

- пациентов с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонией;
- пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения;
- пациентов, недавно перенесших язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- пациентов с сосудистой ретинопатией;
- пациентов, недавно перенесших внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние;
- пациентов с патологией сосудов головного или спинного мозга;
- пациентов, недавно перенесших операцию на головном, спинном мозге или глазах;
- пациентов с бронхоэктазами или легочным кровотечением 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»).

У пациентов с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

При необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга его экспозиции. Тем не менее измерение концентрации ривароксабана с помощью калиброванного теста для количественного определения анти-Ха активности может оказаться полезным в исключительных случаях, когда информация об экспозиции ривароксабана может быть использована при принятии клинически значимых решений, например, в случае передозировки или экстренного хирургического вмешательства.

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® 20 мг (15 мг у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции почек при КлКр 15-49 мл/мин) 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).

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Имеются данные международного клинического исследования, первичной целью которого являлась оценка безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием. Данные по эффективности у данной популяции ограничены (см. раздел «Способ применения и дозы»). Данные по таким пациентам с инсультом/ транзиторной ишемической атакой в анамнезе отсутствуют.

Пациенты с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и пациенты, которым требуется проведение тромболизиса или тромбэктомии

Ривароксабан не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность препарата Ксарелто® при таких клинических ситуациях не установлена.

Хирургические операции и вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Ксарелто® следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства и на основании заключения врача.

Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

Прием препарата Ксарелто® следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Спинальная анестезия

При выполнении эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических 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 и 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 дозировках 15 мг и 20 мг 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.

Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного периода полувыведения, т.е. не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы препарата Ксарелто® для молодых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пожилых пациентов. Препарат Ксарелто® следует назначать не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматичной пункции назначение препарата Ксарелто® следует отложить на 24 часа.

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 репродуктивного возраста

Препарат Ксарелто® можно использовать женщинам детородного возраста только при условии применения эффективных методов контрацепции.

Удлинение скорректированного интервала QT

Влияния препарата Ксарелто® на длительность интервала QT выявлено не было.

Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований

За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечений), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

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 по 15 мг и 20 мг.

Для таблеток 15 мг: по 14 или 10 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ. По 1, 2, 3 или 7 блистеров по 14 таблеток или по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Для таблеток 20 мг: по 14 или 10 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ. По 1, 2 или 7 блистеров по 14 таблеток или по 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.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

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

ПРОИЗВОДИТЕЛИ

Производство готовой лекарственной формы

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

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

Первичная упаковка

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Левверкузен, 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

Данная версия инструкции действует с 27.04.2020