

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Ксарелто®

Регистрационный номер: ЛСР-009820/09

Торговое наименование: Ксарелто®

Международное непатентованное наименование: ривароксабан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

действующее вещество: ривароксабан микронизированный – 10,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 40,00 мг, кроскармеллоза натрия – 3,00 мг, гипромеллоза 5 сР (Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) - 3,00 мг, лактозы моногидрат – 27,90 мг, магния стеарат – 0,60 мг, натрия лаурилсульфат – 0,50 мг; *оболочка:* краситель железа оксид красный – 0,015 мг, гипромеллоза 15 сР (Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) - 1,500 мг, макрогол 3350 (Полиэтиленгликоль (3350)) – 0,500 мг, титана диоксид – 0,485 мг.

ОПИСАНИЕ

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета покрытые пленочной оболочкой; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне – треугольник с обозначением дозировки (10), на другой – фирменный байеровский крест.

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 протромбиновое время и близко 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, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 секунд.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии 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 рекомендуются использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана.

В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако если для этого есть клиническое обоснование (например, при передозировке препарата или в случае необходимости экстренного хирургического вмешательства), концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Ха (например, STA - Liquid Anti-Ха, производитель Diagnostica Стаго САС, Франция или аналогичный).

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT 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). Ривароксабан в дозе 10 мг может назначаться для приема во время еды или независимо от приема пищи.

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 подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями почками 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, значимые 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 уровнем клиренса. 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/Пожилкой возраст (старше 65 лет)

У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме 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»*). Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

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 (различие составляет менее 25 %) (*см. раздел «Способ применения и дозы»*). Коррекция дозы препарата в зависимости от массы тела пациента не требуется.

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

У пациентов с циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась (в сред-

нем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых. У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Значение несвязанной AUC было повышено в 2,6 раза. Скорость выведения ривароксабана почками у таких пациентов была снижена также, как и у пациентов со средней степенью почечной недостаточности.

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

Подавление активности фактора Ха у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев; протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. 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.

Применение препарата Ксарелто[®] противопоказано у пациентов с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью (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, оцениваемой по клиренсу креатинина.

У пациентов с легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), средней (КлКр 30-49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15-29 мл/мин) степенью почечной недостаточности наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (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 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 также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза, соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КлКр < 15 мл/мин отсутствуют.

В связи со значительным связыванием с белками плазмы считается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа.

Не рекомендуется применять препарат Ксарелто® у пациентов с КлКр < 15 мл/мин (см. раздел «Противопоказания»).

Препарат Ксарелто® следует применять с осторожностью у пациентов с КлКр 15-29 мл/мин. (см. разделы «Способ применения и дозы», «С осторожностью», «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.
- Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке.
- Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения).
- Повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии строения сосудов головного или спинного мозга).
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), за исключением тех случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера.
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью.

- 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).
- 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 использовать препарат:

- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при 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»*).
- 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. Такой

контроль может включать регулярное физикальное обследование пациентов, тщательное наблюдение за отделяемым по дренажу хирургической раны и периодические измерения уровня гемоглобина. Любое понижение гемоглобина или артериального давления, для которого нет объяснения, является основанием для поиска источника кровотечения.

- 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).
- У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Эффективность и безопасность применения ривароксабана у беременных 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

Эффективность и безопасность применения препарата Ксарелто® у женщин в период грудного вскармливания не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан 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, независимо от приема пищи.

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 внутрь.

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.

Профилактика венозной тромбозии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях

В целях профилактики ВТЭ при больших ортопедических операциях рекомендуется назначать по 1 таблетке 10 мг 1 раз в день.

Продолжительность лечения:

- 5 недель после большой операции на тазобедренном суставе;
- 2 недели после большой операции на коленном суставе.

Начальную дозу следует принять через 6-10 часов после операции при условии достигнутого гемостаза.

Действия при пропуске приема препарата

В случае пропуска приема препарата пациенту следует принять таблетку препарата Ксарелто® в дозировке 10 мг немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в день, как и ранее.

Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА

После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или тромбозии 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

рецидивов ТГВ или ТЭЛА	После 22 дня	20 мг** один раз в день	20 мг
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 15 мг следует применять препарат Ксарелто[®], выпускаемый в соответствующей дозировке, так как таблетки препарата с дозировкой 10 мг выпускаются без риска.

** в случае необходимости приема препарата в дозе 20 мг следует применять препарат Ксарелто[®], выпускаемый в соответствующей дозировке.

Препарат Ксарелто[®] в дозировках 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды, в дозировке 10 мг независимо от приема пищи.

Действия при пропуске приема препарата

Необходимо следовать назначенной схеме приема препарата.

В случае пропуска приема препарата при назначении препарата Ксарелто[®] в дозировке 15 мг два раза в день следует немедленно принять пропущенную таблетку, чтобы обеспечить прием суммарной суточной дозы препарата, составляющей 30 мг. В этом случае допускается принять две таблетки препарата Ксарелто[®] в дозировке 15 мг в один прием. На следующий день необходимо продолжить лечение в соответствии с рекомендованной схемой приема препарата.

В случае пропуска приема препарата при назначении препарата Ксарелто[®] один раз в день следует немедленно принять пропущенную таблетку, чтобы обеспечить прием суточной дозы препарата. На следующий день необходимо продолжить лечение в соответствии с рекомендованной схемой приема препарата.

Отдельные группы пациентов

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью), указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) клинические данные отсутствуют (см. разделы «Противопоказания», «Фармакологические свойства»).

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 лечения этой категории пациентов препарат Ксарелто® следует применять с осторожностью.

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

- При назначении препарата Ксарелто® с целью профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) пациентам, подвергающимся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях, с легкой или средней степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин или 30-49 мл/мин, соответственно), коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).
- При назначении препарата Ксарелто® с целью лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) пациентам с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациентам со средней (КлКр 30-49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15-29 мл/мин) степенью нарушения функции почек следует принимать препарат Ксарелто® в дозе 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.

Примечание: Информация о применении препарата Ксарелто® в дозе 10 мг 1 раз в день пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента и имеющих среднюю степень нарушения функции почек

(КлКр 30-49 мл/мин), размещена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15 / 20 мг (рег. номер ЛП-001457).

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

При переводе пациента с АВК на препарат Ксарелто® значение показателя МНО будет ложно повышаться после приема препарата Ксарелто®. В связи с этим показатель МНО нельзя использовать для контроля антикоагулянтного эффекта препарата Ксарелто® (см. "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

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 $\leq 2,5$.

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

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переводе пациентов с препарата Ксарелто® на АВК. В переходный период, связанный с переводом на другой противосвертывающий препарат, необходимо обеспечить непрерывный и достаточный антикоагулянтный эффект. Следует иметь в виду, что препарат Ксарелто® может способствовать повышению показателя МНО.

При переводе пациента с препарата Ксарелто® на АВК, оба препарата следует назначать одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет значения $\geq 2,0$. В первые два дня переходного периода следует использовать стандартную дозу АВК, а впоследствии руководствоваться значением МНО. В период совместного приема Ксарелто® и АВК МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа (после предыдущей, но до приема следующей дозы Ксарелто®). После отмены препарата Ксарелто® определение МНО с достаточной степенью надежности возможно через 24 часа после приема последней дозы препарата (см. "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ксарелто®

При переводе пациента с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ксарелто® прием препарата Ксарелто® следует начать за 0-2 часа до предполагаемого введения следующей дозы парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или во время отмены длительно применяемого парентерального препарата (например, внутривенного нефракционированного гепарина).

Перевод пациентов с препарата Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

Прекратить прием препарата Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта во время предполагаемого приема следующей дозы препарата Ксарелто®.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность препарата Ксарелто® оценивалась в тринадцати исследованиях III фазы, включавших 53103 пациента, принимавших препарат Ксарелто®.

Таблица 2. 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 ниже:

Терапевтическая область	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика венозной тромбоземболии (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 эмболии 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	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 3. Частота возникновения кровотечений и анемии у пациентов, получавших лечебные препараты Ксарелто® в клинических исследованиях III фазы.

Показание к применению	Количество пациентов	
	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбозной (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6,8 %	5,9 %
Профилактика венозной тромбозной 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 тромбозной у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	28 событий на 100 пациенто-лет	2,5 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромбических 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 предусмотренный 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) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести 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 (компармент-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 $\geq 1/1000$ до $< 1/100$),

редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

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, 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 показатели)	Тромбоцитоз (включая повышенное содержание тромбоцитов) ^A	
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергическая реакция, аллергический дерматит	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Внутричерепное и внутримозговое кровоизлияние, обморок	
Нарушения со стороны органа зрения	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов	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-кишечного тракта	Сухость во рту	

Системно-органный класс (MedDRA – Медицинский словарь нормативно-правовой лексики версия 20.0)	Часто	Нечасто	Редко
	шечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A		
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 ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию ^B), нарушение функции почек		

Системно-органный класс (MedDRA – Медицинский словарь нормативно-правовой лексики версия 20.0)	Часто	Нечасто	Редко
	(включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови) ^A		
Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата	Лихорадка ^A , периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек ^A
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 (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него)
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную)	Выделение секрета из раны ^A	Сосудистая псевдоаневризма ^C

Системно-органный класс (MedDRA – Медицинский словарь нормативно-правовой лексики версия 20.0)	Часто	Нечасто	Редко
	анемию и кровотечение из раны), гематома		

^A наблюдались после больших ортопедических операций на нижних конечностях

^B регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет

^C регистрировались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после проведения 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 регистрационных клинических исследований (РКИ) III фазы такие нежелательные реакции были расценены как *нечастые* (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: холестааз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение). В рамках РКИ III фазы такие нежелательные реакции 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 реакции были расценены как *нечастые* (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщалось о редких случаях передозировки до 600 мг без осложнений в виде кровотечения или других нежелательных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается

эффект насыщения без дальнейшего повышения среднего содержания ривароксабана в плазме при гипертерапевтических дозах в 50 мг или выше.

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

Лечение кровотечений

При возникновении осложнения в виде кровотечения следующий прием препарата должен быть отложен или лечение должно быть отменено, в зависимости от ситуации. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5-13 часов. Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения.

При необходимости может применяться соответствующее симптоматическое лечение, например, механическая компрессия (например, в случае сильного носового кровотечения), хирургический гемостаз с процедурами контроля за кровотечением, восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический прокоагулянт, например концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa). Однако до настоящего времени опыт применения этих препаратов при лечении пациентов, получающих ривароксабан, очень ограничен.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияния на противосвертывающую 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 использования 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/Vcsp (P-гликопротеина/белка устойчивости рака молочной железы) (см. раздел «Фармакокинетика»).

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 и, таким образом, значительно увеличить 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 значимым усилением фармакодинамических эффектов 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 значимым усилением фармакодинамических эффектов 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»).

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или P-гликопротеина, будут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме до менее значимых значений.

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), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4 и P-гликопротеин, 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 1 раз в день), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4, вызывал увеличение значений AUC в 1,4 раза и C_{max} ривароксабана 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 назначение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4 и Р-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 признано клинически незначимым. Мощные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью.

Фармакодинамические взаимодействия

После одновременного применения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (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.

После совместного назначения ривароксабана в дозе 15 мг и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого удлинения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном в дозе 15 мг и клопидогрелом (ударная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз 75 мг), но у части пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

Перевод пациентов с варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) сопровождался более чем аддитивным увеличением протромбинового времени / МНО (Неопластин) (в отдельных случаях до 12), тогда как эффекты изменения аЧТВ, подавления активности фактора Ха и эндогенного потенциала тромбина (ЭПТ) были аддитивными.

Для оценки фармакодинамических эффектов препарата Ксарелто® в переходный период можно провести анализ анти-Ха факторной активности, PiCT и HepTest, если на определяемые в их ходе показатели не повлиял варфарин.

Начиная с 4-го дня после отмены варфарина, все анализы (включая ПВ, аЧТВ, подавление активности фактора Ха и ЭПТ) отражали исключительно эффект препарата Ксарелто® (см. раздел "Способ применения и дозы").

Для оценки фармакодинамических эффектов варфарина в переходный период можно использовать показатель МНО, измеренный в момент достижения C_{min} ривароксабана (через 24 часа после приема дозы ривароксабана), так как в этот момент времени влияние ривароксабана на результаты анализа минимально.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и препаратом Ксарелто® не обнаружено.

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 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.

Сопутствующее применение других препаратов

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстратом СYP3A4), дигоксином (субстратом P-гликопротеина) или аторвастатином (субстратом СYP3A4 и P-gp).

Совместное применение с ингибитором протонной помпы омепразолом, антагонистом H₂-рецепторов ранитидином, антацидами алюминия гидроксидом / магния гидроксидом, напроксеном, клопидогрелом или эноксапаринном не влияет на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

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

Продукты питания и молочные продукты

Препарат Ксарелто® в дозировке 10 мг можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Влияние на лабораторные параметры

Влияние на результаты проб на параметры свертывания (протромбиновое время, аЧТВ, НерTest) соответствует ожидаемому с учетом механизма действия препарата Ксарелто®.

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 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. 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 тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значимо повышена (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Вследствие основного заболевания для этих пациентов повышен риск как кровотечения, так и тромбоза. В связи с ограниченным количеством клинических данных, препарат Ксарелто® 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® у таких пациентов не рекомендуется (см. разделы «Противопоказания», «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.

Оперативные вмешательства при переломе проксимальных отделов бедренной кости

Применение препарата Ксарелто® при оперативных вмешательствах по поводу перелома проксимальных отделов бедренной кости не изучалось в интервенционных клинических исследованиях. Имеются ограниченные клинические данные, полученные в наблюдательных исследованиях, у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам при переломе нижних конечностей, в том числе, при переломе проксимальных отделов бедренной кости.

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 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 при лечении пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в том числе:

- пациентов с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией;
- 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.

Удлинение скорректированного интервала QT

На фоне лечения ривароксабаном удлинения интервала QT не наблюдалось.

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 использовании постоянных катетеров или сопутствующем применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз.

Травма при выполнении эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут способствовать повышению риска.

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 риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или готовящимся к получению антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза.

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.

Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы препарата Ксарелто®.

Препарат Ксарелто® не следует назначать ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

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

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, если это возможно, 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»)

Женщины репродуктивного возраста

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

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®.

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 (TAVR). 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).

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.

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

При применении препарата Ксарелто® отмечались случаи обмороков и головокружения, которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами (см. раздел «Побочное действие»). Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять транспортными средствами или другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг.

По 5, 10 или 14 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ.

1 блистер с 5 таблетками, 1, 3 или 10 блистеров с 10 таблетками, 2 или 7 блистеров с 14 таблетками 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 Лeverкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1,

51373 Leverkusen, Germany

ПРОИЗВОДИТЕЛИ

Производство готовой лекарственной формы

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

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

Первичная упаковка

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

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

Вторичная/потребительская упаковка

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Лeverкузен, 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 Лeverкузен, 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 23.12.2020