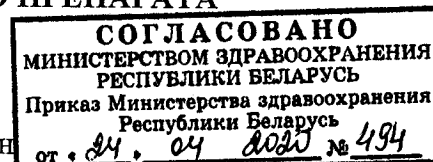


▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга, которое позволит быстро установить новую информацию о безопасности препарата. Просьба врачам сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе «Побочное действие».

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
КСАРЕЛТО®**



Торговое название препарата: КСАРЕЛТО®/Xarelto®

Международное непатентованное название: Ривароксабан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка Ксарелто® покрытая пленочной оболочкой содержит:

Активное вещество: ривароксабан микронизированный – 10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза 5сР, лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия лаурил сульфат; оболочка: железа оксид красный Е172, гипромеллоза 15сР, макрогол 3350, титана диоксид Е171.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой: на одной стороне - треугольник с обозначением дозировки (10), на другой - фирменный байеровский крест.

Фармакотерапевтическая группа. Прямой ингибитор фактора Ха.

Код АТХ: В01АF01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при пероральном применении.

Активация фактора X с образованием фактора Ха (FXa) через внутренний и внешний пути играет центральную роль в каскаде коагуляции крови. FXa напрямую преобразует протромбин в тромбин посредством протромбиназного комплекса, и, в конечном счете, данная реакция приводит к образованию фибринового сгустка и активации тромбоцитов посредством тромбина. Одна молекула FXa способна образовать более 1000 молекул тромбина ввиду амплификационной природы коагуляционного каскада. Кроме того, скорость реакции фактора Ха, связанного с протромбиназой, увеличивается в 300 000 раз, по сравнению с таковой для свободного FXa, что вызывает взрывное увеличение образования тромбина. Селективные ингибиторы FXa способны прекратить усиленное увеличение образования тромбина. Как следствие, ривароксабан влияет на некоторые специфические и общие коагуляционные тесты. У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование активности фактора Ха.

Фармакодинамические эффекты

Исследования на человеке показали наличие дозозависимого угнетения активности Ха фактора. Ксарелто 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 (ПТВ) следует измерять в секундах, поскольку международное нормализованное отношение откалибровано и валидировано только для кумаринов и не

может применяться для других антикоагулянтов. У пациентов, которым проводилась обширная ортопедическая хирургическая операция, 5/95-перцентили для ПТВ (Neoplastin®) спустя 2-4 ч после приема таблетки (т.е. на момент максимального эффекта) составляли от 13 до 25 секунд.

В клинико-фармакологическом исследовании оценивалась обратимость фармакодинамики ривароксабана под влиянием двух разных типов концентрата протромбинового комплекса (КПК). У здоровых взрослых добровольцев (n=22) исследовалось действие однократных доз (50 МЕ/кг) 3-факторного КПК (факторы II, IX и X) и 4-факторного КПК (факторы II, VII, IX и X). 3-факторный КПК приводил к снижению средних значений ПТВ Neoplastin® приблизительно на 1,0 секунду в течение 30 минут по сравнению со снижением приблизительно на 3,5 секунды, наблюдаемым в случае 4-факторного КПК. Напротив, 3-факторный КПК оказывал более значительное и более быстрое общее влияние на обращение изменений образования эндогенного тромбина, чем 4-факторный КПК (см. раздел «Передозировка»).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест; тем не менее, данные параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана.

Ривароксабан также влияет на активность анти-фактора Ха; тем не менее, стандарты для калибровки отсутствуют.

Во время стандартного клинического лечения с использованием Ксарелто отсутствует необходимость контроля параметров свертывания крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с плановым протезированием тазобедренного или коленного сустава.

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана с целью демонстрации эффективности Ксарелто® в отношении предупреждения случаев венозной тромбоземболии (ВТЭ), то есть проксимального и дистального тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, которым проводится обширная ортопедическая хирургическая операция на нижних конечностях. Более 9 500 пациентов (7 050 – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, 2531 – тотальное эндопротезирование коленного сустава) приняли участие в контролируемых, рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях фазы III в рамках программы RECORD.

Проводилось сравнение Ксарелто® 10 мг один раз в день, применение которого начиналось не ранее чем через 6 часов после операции, и эноксапарина 40 мг один раз в день, применение которого начиналось за 12 часов до операции.

В трех исследованиях фазы III (см. Таблицу 1) ривароксабан значительно снизил частоту возникновения всех случаев ВТЭ (любой выявленный венографически или симптоматический ТГВ, нефатальная ТЭЛА или смерть) и случаев тяжелой ВТЭ (проксимальный ТГВ, нефатальная ТЭЛА и связанная со случаями ВТЭ смерть), которые являются предварительно заданными первичными и основными вторичными конечными точками эффективности. Кроме того, во всех трех исследованиях частота возникновения симптоматических случаев ВТЭ (симптоматический ТГВ, нефатальная ТЭЛА, связанная со случаями ВТЭ смерть) была ниже среди пациентов, принимающих Ксарелто®, чем среди пациентов, получавших эноксапарин.

Основная конечная точка безопасности, массивное кровотечение, продемонстрировала сопоставимые показатели частоты у пациентов, получавших Ксарелто® 10 мг, в сравнении с пациентами, получавшими эноксапарин 40 мг.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 1: Результаты эффективности и безопасности, полученные в клинических исследованиях фазы III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Исследуемая популяция	4541 пациент, подвергавшийся тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава			2509 пациентов, подвергавшихся тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава			2531 пациент, подвергавшийся тотальному эндопротезированию коленного сустава		
Дозировка и продолжительность лечения	Ривароксабан 10 мг 1 раз в день 31-39 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день 31-39 дня	P	Ривароксабан 10 мг 1 раз в день 31-39 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день 10-14 дня	P	Ривароксабан 10 мг 1 раз в день 10-14 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день 10-14 дня	P
Всего случаев ВТЭ	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Частота значительных случаев ВТЭ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Симптоматические случаи ВТЭ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Массивные кровотечения	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Объединенный анализ результатов испытаний фазы III подкрепляет данные, полученные в отдельных исследованиях, в отношении снижения общего количества случаев ВТЭ, количества значительных случаев ВТЭ и симптоматических случаев ВТЭ при приеме Ксарелто® 10 мг один раз в день в сравнении с эноксапарином 40 мг один раз в день. В дополнение к программе исследований III фазы RECORD было проведено пострегистрационное, неинтервенционное, открытое когортное исследование (XAMOS) с участием 17 413 пациентов, которым проводилась большая ортопедическая хирургическая операция на тазобедренном или коленном суставе, для сравнения ривароксабана с другой стандартной фармакологической профилактикой тромбоза в условиях реальной практики. Симптоматические случаи ВТЭ наблюдались у 57 (0,6%) пациентов в группе ривароксабана (n=8778) и 88 (1,0%) пациентов в группе стандартного лечения (n=8635; ОР 0,63; 95% ДИ 0,43-0,91); популяция для изучения безопасности. Массивные кровотечения наблюдались у 35 (0,4%) и 29 (0,3%) пациентов в группах ривароксабана и стандартного лечения (ОР 1,10; 95% ДИ 0,67-1,80). Данное

неинтервенционное исследование подтвердило результаты по эффективности и безопасности, наблюдаемые в программе RECORD.

Ретроспективный субанализ пострегистрационного, неинтервенционного, открытого, когортного исследования (XAMOS) включал 790 пациентов, которым проводилась хирургическая операция в связи с переломом нижних конечностей и которые получали ривароксабан либо другое стандартное фармакологическое лечение для профилактики тромбоза. Симптоматические случаи ВТЭ наблюдались у 2 (0,6%) пациентов в группе ривароксабана (n=350) и 5 (1,1%) пациентов в группе стандартного лечения (n=440; ОР 0,51; 95% ДИ 0,10-2,61; популяция безопасности). Массивные кровотечения наблюдались у 1 (0,3%) и 2 (0,5%) пациентов в группах ривароксабана и стандартного лечения соответственно (ОР 0,97; 95% ДИ 0,06-15,53). В данном субанализе частота случаев ВТЭ и массивного кровотечения среди пациентов, для которых проводилась хирургическая операция в связи с переломом нижних конечностей, сопоставима с частотой, наблюдаемой в программе RECORD среди пациентов, для которых проводилось плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Клиническая программа исследований Ксарелто® EINSTEIN была разработана с целью продемонстрировать эффективность Ксарелто® при начальном и продолженном лечении острого ТГВ и ТЭЛА, а также профилактике повторных ТГВ и ТЭЛА.

Лечение в исследованиях программы EINSTEIN продолжалось до 21 месяца. Суммарная частота симптомного рецидива венозной тромбоэмболии (ТГВ и/или ТЭЛА) и массивных кровотечений (совокупная клиническая польза) была статистически значимо ниже в группе лечения ривароксабаном, чем в группе сравнения (низкомолекулярный гепарин + АВК); кроме того, в группе ривароксабана частота массивных кровотечений была в 2 раза ниже, чем в группе терапии сравнения. При продленном лечении ривароксабан был эффективнее плацебо по основному показателю эффективности, а именно, частота рецидивов ВТЭ на ривароксабана составила 1,3%, на плацебо – 7,1%. Частота массивных кровотечений была сравнимой в группе ривароксабана и плацебо.

В исследовании EINSTEIN CHOICE (см. таблицу) Ксарелто® 20 и 10 мг был более эффективен по первичной конечной точке, чем ацетилсалициловая кислота 100 мг. Частота наступления основной первичной конечной точки безопасности (большие кровотечения) была аналогичной у пациентов на лечении Ксарелто® 20 и 10 мг 1 раз в день по сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг.

Результаты эффективности и безопасности из фазы III исследования Einstein Choice

Исследуемая популяция	3,396 пациентов продолжали профилактику рецидива венозной тромбоэмболии		
Лечебная доза	Ксарелто® 20 мг 1 р/день, N=1,107	Ксарелто® 10 мг 1 р/день, N=1,127	Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 р/день, N=1,131
Продолжительность лечения [интерквартильный диапазон]	349 [189-362] дней	353 [190-362] дней	350 [186-362] дней
Симптомный рецидив ВТЭ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптомный рецидив ТЭЛА	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптомный рецидив ТГВ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)

Фатальная ТЭЛА/смерть, когда ТЭЛА нельзя исключить	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптомные рецидивы ВТЭ, ИМ, инсульт или системная эмболия вне ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Большие кровотечения	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Клинически значимое небольшое кровотечение	30 (2,7)	22 (2,6)	20 (1,8)
Симптомный рецидив ВТЭ или большое кровотечение (чистая клиническая польза)	23 (1,2%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (превосходство) Ксарелто® 20 мг р/день по сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг р/сут; ОР=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (превосходство) Ксарелто® 10 мг р/день по сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг р/сут; ОР=0,26 (0,14–0,47)

+ Ксарелто® 20 мг р/день по сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг р/сут; ОР=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (номинально)

++ Ксарелто 10 мг р/день против ацетилсалициловой кислоты 100 мг р/сут; ОР=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (номинально)

В дополнение к исследованиям III фазы EINSTEIN было проведено проспективное, неинтервенционное, открытое когортное исследование (XALIA) с централизованной оценкой результатов, включая венозную тромбоэмболию, массивные кровотечения и смерть. 5142 пациента с острым ТГВ приняли участие в исследовании долгосрочной безопасности ривароксабана в сравнении с существующей антикоагулянтной терапией в клинической практике. На ривароксабана частота массивных кровотечений, рецидивов венозной тромбоэмболии и смертности от всех причин составила 0,7%, 1,4% и 0,5%, соответственно. Скорректированное отношение рисков массивных кровотечений, рецидивов венозной тромбоэмболии и смертности от всех причин при сравнении ривароксабана и существующей терапии составило 0,77 (95% ДИ 0,40 - 1,50), 0,91 (95% ДИ 0,54 - 1,54) и 0,51 (95% ДИ 0,24 - 1,07), соответственно. Данные результаты реальной клинической практики соответствуют установленному профилю безопасности, наблюдавшемуся в исследовании III фазы EINSTEIN DVT.

Пациенты с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом и высоким риском развития тромбоэмболических событий

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании со слепой оценкой конечной точки ривароксабан сравнивался с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, с диагнозом антифосфолипидного синдрома и с высоким риском тромбоэмболических осложнений (с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом т.е. с наличием волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I)). Исследование было завершено досрочно после включения 120 пациентов по причине повышения количества тромбоэмболических осложнений в группе ривароксабана. Средняя продолжительность периода последующего наблюдения составляла 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина (CrCl) < 50 мг/мин), а 61 пациент — в группу варфарина (МНО 2,0–3,0). Тромбоэмболические события наблюдались у 12 % пациентов, рандомизированных в

группу ривароксабана (4 случая ишемического инсульта и 3 случая инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, тромбоэмболических событий зарегистрировано не было. Большие кровотечения произошли у 4 пациентов (7%) из группы ривароксабана и у 2 пациентов (3%) из группы варфарина.

Педиатрическая популяция

Европейское агентство по контролю лекарственных средств отсрочило обязательство на предоставление результатов исследований лечения тромбоэмболических событий Ксарелто® в одной и более подгруппах детей.

Европейское агентство по контролю за лекарственными средствами отменило обязательство на предоставление результатов исследований профилактики тромбоэмболических событий Ксарелто® у всех групп детей (см. информацию о применении у детей в разделе «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

Ривароксабан быстро всасывается; максимальные концентрации (C_{max}) достигаются через 2-4 часа после приема таблетки.

Биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80-100%), не зависит от приема пищи.

Ксарелто 10 мг можно назначать независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%.

Всасывание ривароксабана зависит от участка высвобождения препарата в желудочно-кишечном тракте. Сообщается о снижении площади под кривой концентрация-время (AUC) и C_{max} на 29% и 56%, по сравнению с таблетками, когда гранулы ривароксабана высвобождаются в проксимальных отделах тонкой кишки. В дальнейшем воздействие уменьшается, когда препарат высвобождается в дистальных отделах тонкой кишки либо в восходящей кишке. Следует избегать введения ривароксабана дистально к желудку, поскольку это может привести к снижению всасывания и воздействия препарата, связанного с этим.

Биодоступность (AUC и C_{max}) была сопоставима для 20 мг ривароксабана, введенного перорально в виде раздробленной таблетки, смешанной с яблочным пюре, или разбавленного в воде и введенного через желудочный зонд, после чего следовал прием жидкой пищи, по сравнению с цельной таблеткой. С учетом предсказуемого, пропорционального дозе фармакокинетического профиля ривароксабана, значение биодоступности, полученное в данном исследовании, вероятнее всего применимо и к более низким дозам ривароксабана.

Распределение

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

Метаболизм и выведение

Приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболической деградации и в дальнейшем в равных частях выводится с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также за счет независимых от системы цитохрома P450 механизмов. Окислительная деградация морфолиновой группы и гидролиз амидных групп являются основными участками биотрансформации.

Согласно полученным *in vitro* данным ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков Р-gp (Р-гликопротеина) и Vcgp (белка устойчивости к раку молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является наиболее важным 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 терминальный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов - у пожилых пациентов.

Пол/Пожилкой возраст

У пожилых пациентов концентрации 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 сниженного (кажущегося) общего и почечного клиренса.

У мужчин и женщин клинически релевантные различия фармакокинетики не обнаружены.

Масса тела

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрации ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25 %).

Детский возраст

Данные по этой возрастной категории отсутствуют.

Этнические различия

Клинически релевантные различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Печеночная недостаточность

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 заболеваний печени, главным образом, цирроза печени. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, критическим моментом 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 со структурой классификации. В дальнейшем вопрос о лечении таких пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от классификации Чайлд-Пью.

Ксарелто противопоказан пациентам с заболеваниями печени, которые связаны с коагулопатией, приводящей к клинически значимому риску кровотечений.

У пациентов с циррозом печени с легкой печеночной недостаточностью (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1.2 раза) показателей в контрольной группе здоровых испытуемых. Релевантные различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У пациентов с циррозом печени с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значимо сниженного клиренса лекарственного вещества, указывающего на серьезное заболевание

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 проведении пробы на свертывание с определением протромбинового времени оценивается внешний путь, 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.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение уровня воздействия ривароксабана, обратно пропорциональное снижению почечной функции, которую определяли по клиренсу креатинина.

У пациентов с легкой (клиренс креатинина 80-50 мл/мин.), среднетяжелой (клиренс креатинина 30-49 мл/мин.) или тяжелой (клиренс креатинина 15-29 мл/мин.) почечной недостаточностью наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций Ксарелто в плазме (AUC), соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточностью общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза, по сравнению со здоровыми добровольцами; при соответствующем увеличении протромбинового времени в 1,3, 2,2 и 2,4 раза.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин отсутствуют. Не рекомендуется назначать ривароксабан пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Ксарелто следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) из-за увеличения риска кровотечения и тромбоза вследствие основного заболевания.

Совместное введение мощных индукторов CYP 3A4

В испытании фазы I, введение Ксарелто® совместно с мощным индуктором CYP 3A4 и Р-гликопротеина рифампицином привело приблизительно к 50% снижению среднего значения AUC ривароксабана при одновременном снижении его фармакодинамических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

В испытании фазы IIa, фармакокинетика/фармакодинамика адаптированного режима дозирования ривароксабана (30 мг дважды в день в течение первых 3 недель лечения, затем 20 мг дважды в день) изучалась среди 19 пациентов, которых лечили от ТГВ или ТЭЛА, и которые совместно принимали мощный индуктор CYP 3A4 и Р-гликопротеина (рифампицин или фенитоин). Адаптированный режим дозирования для данных пациентов продемонстрировал аналогичную величину воздействия и фармакодинамику по сравнению с пациентами, которых лечили от ТГВ (15 дважды в день в течение первых 3 недель лечения, затем 20 мг один раз в день) без сопутствующего введения какого-либо мощного индуктора CYP 3A4.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с плановым протезированием тазобедренного или коленного сустава.

- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых (см. о гемодинамически нестабильных пациентах с ТЭЛА в разделе «Меры предосторожности»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозировка

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с плановым протезированием тазобедренного или коленного сустава.

Рекомендуемая доза препарата составляет 1 таблетка Ксарелто® 10 мг 1 раз в день. Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза.

Продолжительность лечения определяется типом большой ортопедической операции и зависит от индивидуального риска развития ВТЭ у пациента.

- После большой операции на тазобедренном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель.

- После большой операции на коленном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.

В случае пропуска дозы пациенту следует немедленно принять таблетку Ксарелто® и на следующий день продолжить прием 1 раз в день, как до пропуска дозы.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

Рекомендованная доза Ксарелто® для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель, с последующим приемом Ксарелто® 20 мг один раз в день для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА.

Кратковременную терапию (минимум 3 месяца) следует рассмотреть у пациентов с ТГВ и ТЭЛА, спровоцированными большими транзиторными факторами риска (например, недавние обширные оперативные вмешательства или травма). Более длительную терапию следует рассмотреть у пациентов со спровоцированными ТГВ или ТЭЛА, не связанными с большими транзиторными факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА или наличием в анамнезе рецидива ТГВ или ТЭЛА.

При наличии показаний к продленной профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА (после лечения ТГВ или ТЭЛА в течение как минимум 6 месяцев) рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день. Пациенты с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как наличие осложненных сопутствующих заболеваний или рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне продленной терапии Ксарелто® в профилактической дозе 10 мг один раз в день, следует рассмотреть прием дозы Ксарелто® 20 мг один раз в день.

Продолжительность лечения и доза должны подбираться индивидуально – после тщательной оценки пользы лечения по отношению к риску кровотечения (см. раздел «Меры предосторожности»).

	Длительность	Режим дозирования	Общая суточная доза
Лечение и профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	От 1 до 21 дня	15 мг два раза в день	30 мг
	1-21 день		
	После 22 дня	20 мг один раз в день	20 мг
	22 день и после		
Профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг или 20 мг один раз в день	10 мг или 20 мг

Если прием очередной дозы пропущен при приеме дозы 15 мг два раза в день (1-21 дни лечения), пациент должен немедленно принять Ксарелто® для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 30 мг. Для этого можно принять одновременно 2 таблетки Ксарелто® в дозе 15 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 15 мг 2 раза в день в соответствии с рекомендованным режимом.

В случае пропуска дозы при приеме препарата 1 раз в день пациенту следует немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжить лечение приемом 1 раз в день в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее дозы.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто®

У пациентов на лечении ТГВ и ТЭЛА и на профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА прием АВК следует прекратить, и при снижении МНО до $\leq 2,5$ следует начать лечение Ксарелто®.

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

Переход с Ксарелто® на антагонисты витамина К (АВК)

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ксарелто® на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время любого перехода на другой антикоагулянт. Следует отметить, что Ксарелто® может способствовать повышению МНО.

При переходе с Ксарелто® на АВК, Ксарелто® следует принимать одновременно с АВК до тех пор, пока МНО не достигнет показателя $\geq 2,0$.

В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК с последующим назначением дозы АВК на основании определений МНО.

Во время одновременного приема Ксарелто® и АВК, МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы и перед приемом следующей дозы Ксарелто®. После прекращения применения Ксарелто® достоверное определение МНО можно проводить минимум через 24 часа после приема последней дозы препарата (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакокинетика»).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, следует отменить парентеральный антикоагулянт, Ксарелто® следует принимать за 0-2 часа до момента следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в момент, когда должна была быть принята следующая доза Ксарелто®.

Дополнительная информация по отдельным популяциям пациентов

Почечная недостаточность

Ограниченные клинические данные о применении Ксарелто® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) указывают на

значительное повышение уровня ривароксабана в плазме. В этой связи необходимо с осторожностью применять Ксарелто® в этой группе пациентов. Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

- Для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с запланированным протезированием тазобедренного или коленного сустава не требуется коррекция дозы Ксарелто® у пациентов с легкой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 50-80 мл/мин или умеренной почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин.
- Для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА не требуется коррекция дозы Ксарелто® у пациентов с легкой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 50-80 мл/мин.

При умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) пациенты должны принимать 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель. Затем рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в день. Снижение дозы с 20 мг один раз в день до 15 мг один раз в день следует рассматривать, когда оцениваемый риск кровотечения у пациента преобладает над риском повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация использования 15 мг один раз в день основана на фармакокинетическом моделировании и не изучена в клинических условиях при данном состоянии.

При рекомендованной ежедневной дозе препарата 10 мг 1 раз в день не требуется коррекция дозы Ксарелто®.

Печеночная недостаточность

Применение Ксарелто® противопоказано у пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском развития клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, подвергающиеся ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) со стентированием:

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.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы.

Масса тела

Не требуется коррекции дозы.

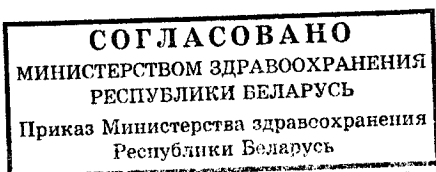
Пол

Не требуется коррекции дозы.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность Ксарелто® у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Доступные данные отсутствуют. Поэтому Ксарелто® не рекомендуется к применению у детей и подростков до 18 лет.

Способ применения



Для приема внутрь.

Ксарелто® таблетки 10 мг можно принимать независимо от приема пищи (см разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

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

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетки целиком, таблетку Ксарелто® можно раздробить и смешать с водой или легкой пищей, такой как яблочное пюре, непосредственно перед приемом и принимать перорально.

Раздробленную таблетку Ксарелто® можно вводить через желудочный зонд. Перед применением Ксарелто® следует подтвердить наличие зонда в желудке. Раздробленную таблетку следует вводить вместе с небольшим количеством воды через желудочный зонд, после чего его необходимо промыть водой (см. раздел «Фармакокинетика»).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата
- активное клинически значимое кровотечение
- нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска массивного кровотечения, такие как имеющаяся или недавно имевшая место язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутримозговое кровоизлияние, диагностированное или подозрение на варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга.
- сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.п.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другую антикоагулянтную терапию (см. раздел «Способ применения») или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией и риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью.
- беременность и период грудного вскармливания

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Оценка безопасности Ксарелто® проведена в 13 исследованиях III фазы у 53 103 пациентов, подвергшихся воздействию ривароксабана (см. Таблицу 2).

Таблица 2: Число пациентов, принявших участие в исследованиях, общая суточная доза и максимальная продолжительность терапии в исследовании III фазы

Показание	Число пациентов	Общая суточная доза	Максимальная продолжительность терапии
Профилактика венозной тромбозной (ВТЭ) у взрослых пациентов с плановым протезированием	6,097	10 мг	39 дней

тазобедренного или коленного сустава.			
Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов с тяжелыми заболеваниями	3,997	10 мг	39 дней
Лечение тромбоза ТГВ и ТЭЛА, а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	6,790	День 1-21: 30 мг День 22 и далее: 20 мг После не менее 6 месяцев: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	7,750	20 мг	41 месяц
Предотвращение атеротромботических событий у пациентов после ОКС	10,225	5 мг или 10 мг соответственно, совместный прием с АСК или АСК плюс клопидогрель или тиклопидин	31 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС/ЗПА ¹			

*Пациенты, подвергшиеся воздействию, по меньшей мере, одной дозы ривароксабана

¹ ИБС - ишемическая болезнь сердца; ЗПА - заболевание периферических артерий

Наиболее частыми побочными явлениями у пациентов, принимающих Ксарелто[®], были кровотечения (см. раздел «Меры предосторожности» и «Побочное действие» ниже) (Таблица 3).

Самыми частыми ($\geq 4\%$) кровотечениями были носовое (4,5%) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8%).

В целом, о нежелательных явлениях сообщалось приблизительно для 65% пациентов, принявших как минимум одну дозу ривароксабана. Примерно у 21% пациентов отмечались нежелательные явления, которые считались связанными с лечением по оценке исследователей.

Таблица 3: Частота случаев кровотечения* и анемии у пациентов, принимавших ривароксабан, по завершению исследований III фазы.

Показание	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с плановым протезированием тазобедренного или коленного сустава.	6,8% пациентов	5,9% пациентов
Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов с	12,6% пациентов	2,1% пациентов

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

тяжелыми заболеваниями		
Лечение тромбоза ТГВ и ТЭЛА, а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	23% пациента	1,6% пациентов
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	28 на 100 пациенто-лет	2,5 на 100 пациенто-лет
Предотвращение атеротромботических событий у пациентов после ОКС	22 на 100 пациенто-лет	1,4 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС/ЗПА ¹	6,7 на 100 пациенто-лет	0,15 на 100 пациенто-лет**

* Для всех исследований ривароксабана все случаи кровотечения собираются, регистрируются и рассматриваются.

** В исследовании COMPASS наблюдается низкая частота анемии, так как был применен избирательный подход к сбору нежелательных явлений.

¹ ИБС - ишемическая болезнь сердца; ЗПА - заболевание периферических артерий

Частота встречаемости нежелательных реакций, зарегистрированных при приеме Ксарелто[®], приведена в Таблице 4 ниже приведены ниже по классам систем органов (MedDRA). Частота встречаемости определяется как:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100, < 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$)

редко ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

неизвестно (нельзя установить, исходя из доступных данных).

Таблица 4: Все нежелательные реакции, потенциально связанные с проводимой терапией, зарегистрированные у пациентов в III фазе исследования

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны системы кровотока и лимфатической системы				
Анемия (в том числе соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов) ^A , Тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы				
	Аллергические реакции, аллергический дерматит Отек Квинке и аллергический отек		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение Головная боль	Внутричерепное кровоизлияние и кровоизлияние в мозг Обморок		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь </div>	
Нарушения со стороны органа зрения				

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Кровоизлияние в ткани глаза (в том числе конъюнктивальные кровоизлияния)				
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов				
Гипотензия				
Гематома				
Нарушения со стороны дыхательных путей				
Носовое кровотечение				
Кровохарканье				
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Кровотечение из десен	Сухость во рту			
Желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. ректальное кровотечение)				
Боли в животе и боли, связанные с желудком и кишечником				
Диспепсия				
Тошнота				
Запор ^А				
Понос				
Рвота ^А				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение уровня трансаминаз	Печеночная недостаточность	Желтуха		
	Повышение уровня билирубина, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови ^А , Повышение уровня гамма-ГТФ ^А	Повышение уровня прямого билирубина (с сопутствующим повышением уровня АЛТ либо без него), Холестаз, Гепатит (включая поражение гепатобилиарной системы)		
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки				
Зуд (в том числе нечастые случаи генерализованного зуда)	Крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS синдром	
Сыпь				
Экхимоз				
Кожные и подкожные кровоизлияния				

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани				
Боли в конечностях А	Гемартроз	Мышечное кровоизлияние		Компартмент-синдром вторичный по отношению к кровотечению
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечения, связанные с урогенитальным трактом (в т.ч. гематурия и меноррагии В), Почечная недостаточность (в т.ч. повышение уровня креатинина, мочевины в крови) А				Почечная недостаточность / острая почечная недостаточность, вторичная по отношению к значимому кровотечению, по причине к гипоперфузии
Общие нарушения и местные реакции на введение				
Лихорадка А Периферические отеки Снижение физических сил и вялость (включая общую слабость и астению)	Плохое самочувствие (включая недомогание)	Местные отеки А		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p> </div>
Лабораторные исследования				
	Повышение уровня ЛДГ А Повышение уровня липазы А Повышение уровня амилазы А			
Травмы, отравления и постпроцедурные осложнения				
Постпроцедурное кровотечение (в т.ч. послеоперационная анемия и кровотечение из раны) Контузия Раневая секреция А		Сосудистая псевдоаневризма С		

А наблюдались у взрослых пациентов при проведении профилактики ВТЭ после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов

В наблюдались как «очень частые» при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике их рецидива у женщин в возрасте <55 лет

С наблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных коронарных вмешательств).

* Применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям. Учитывая, что частота нежелательных лекарственных реакций не повысилась, и никаких новых нежелательных лекарственных реакций

идентифицировано не было, данные из исследования COMPASS не были включены для расчета частоты в данном перечне нежелательных реакций.

Описание некоторых побочных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия Ксарелто[®], применение его может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) варьируют в зависимости от локализации и степени тяжести или массивности кровотечения и/или анемии (см. «Лечение кровотечений»).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное, из мочеполового тракта, включая патологическое вагинальное и более обильное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении Ксарелто[®] в сравнении с лечением антагонистами витамина К (АВК). Следовательно, в дополнение к адекватному клиническому осмотру, при необходимости, для выявления скрытого кровотечения может иметь значение лабораторное определение уровня гемоглобина/гематокрита и количественная оценка клинической значимости явного кровотечения.

Риск развития кровотечения может быть повышен у некоторых групп пациентов, например, с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или получающих сопутствующее лечение препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел «Меры предосторожности»). Менструальные кровотечения могут быть более длительными и интенсивными. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, необъяснимой припухлостью, одышкой или необъяснимым шоковым состоянием. В некоторых случаях, вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда такие как боли в груди или стенокардия.

При применении Ксарелто[®] вследствие тяжелого кровотечения регистрировались и такие известные осложнения как компартмент-синдром и почечная недостаточность в результате гипоперфузии. Поэтому при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеет важное значение. Это способствует непрерывному мониторингу баланса польза/риск лекарственного препарата.

Обо всех подозреваемых нежелательных реакциях следует сообщать согласно рекомендациям УП «Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства Здравоохранения Республики Беларусь, размещенным на портале ЦЭИЗ по эл. адресу <http://www.rceth.by>.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана в дозах 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 50 мг и выше, превышающих терапевтические.

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

Тактика при кровотечениях

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Если у пациента, получающего ривароксабан, развилось кровотечение, следует отложить следующий прием или, при необходимости, отменить лечение. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5-13 часов. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с 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 тромбоцитарной массы.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к остановке кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто[®], ограничен. Рекомендация также основана на ограниченных неклинических данных. Повторное введение r-FVIIa должно рассматриваться и титроваться в зависимости от положительной динамики по кровотечению. В зависимости от наличия в стране, в случае массивного кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста-коагулопатолога.

Не ожидается влияния протамина сульфата и витамина К на антикоагулянтную активность Ксарелто[®].

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих Ксарелто[®].

Нет научного обоснования целесообразности или опыта применения системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих Ксарелто[®]. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Ингибиторы СYP3A4 и гликопротеина P

Совместное применение Ксарелто[®] и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг два раза в день) приводило к повышению средней AUC Ксарелто[®] в 2,6/2,5 раза и увеличению средней C_{max} Ксарелто[®] в 1,7/1,6 раза, сопровождающимся значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата, способных привести к повышенному риску развития кровотечений. Следовательно, применение Ксарелто[®] не рекомендуется у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Эти вещества являются сильными ингибиторами как СYP3A4, так и гликопротеина P (см. раздел «Меры предосторожности»).

Ожидается, что лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием СYP3A4 или гликопротеина P – в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме.

К примеру, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), который считается сильным ингибитором СYP3A4 и умеренным ингибитором гликопротеина P, вызывал увеличение средней AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Такое повышение AUC и C_{max} считается клинически незначимым.

Эритромицин (500 мг 3 раза в день), умеренно подавляющий CYP3A4 и гликопротеин P, приводил к увеличению средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение считается клинически незначимым.

У пациентов с легкой почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в день) приводил к повышению средней AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью применение эритромицина вызывало повышение средней AUC в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина усиливает влияние почечной недостаточности.

Флуконазол (400 мг один раз в день), считающийся умеренным ингибитором CYP3A4, приводит к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней C_{max} в 1,3 раза. Такое повышение AUC и C_{max} считается клинически незначимым.

Имеющиеся клинические данные по применению дронедарона ограничены, поэтому следует избегать его совместного применения с Ксарелто®.

Антикоагулянты

После комбинированного применения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и Ксарелто® (однократной дозы 10 мг) наблюдалось усиление эффекта против Ха фактора при отсутствии дополнительных изменений показателей свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не влиял на фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечений пациентам следует соблюдать осторожность при применении Ксарелто® совместно с другими антикоагулянтами.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) / ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного назначения Ксарелто® 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.

При совместном применении Ксарелто® и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между Ксарелто® 15 мг и клопидогрелом (ударная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг), однако у некоторых пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и уровнями P-селектина или рецепторов к GRPb/IIIa.

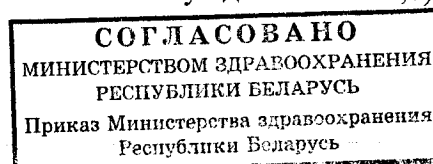
Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении НПВС (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторов агрегации тромбоцитов, так как данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения (см. раздел «Меры предосторожности»).

Селективный ингибитор обратного захвата серотонина/серотонина-норэпинефрина

Как и в случае с другими антикоагулянтами, существует вероятность того, что пациенты подвергаются повышенному риску кровотечения в случае сочетанного применения с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или серотонина-норэпинефрина из-за их влияния на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения отмечена более высокая частота массивных или не массивных, клинически значимых кровотечений.

Варфарин

Переход пациентов с антагониста витамина К варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на Ксарелто® (20 мг) или с Ксарелто® (20 мг) на варфарин сопровождался увеличением протромбинового времени/МНО (Neoplastin®) более выраженным, чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12,0), в то время как



влияние на АЧТВ, подавление активности Ха фактора и эндогенного потенциала тромбина носили дополняющий характер.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов только ривароксабана во время такого переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые варфарин не влияет, можно использовать ингибирование активности Ха фактора, PiCT и HepTest®.

Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина, все результаты анализов (в том числе ПТВ, АЧТВ, ингибирование активности Ха фактора и ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только эффект Ксарелто®.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода можно использовать определение МНО на фоне С0 ривароксабана (через 24 часа после приема предыдущей дозы Ксарелто®), так как в этот момент ривароксабан оказывает на этот тест минимальное влияние.

Между варфарином и Ксарелто® не отмечено фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы СYP3A4

Совместный прием Ксарелто® и сильного индуктора СYP3A4 рифампицина приводил к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение Ксарелто® с другими сильными индукторами СYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) так же может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Поэтому следует избегать назначения Ксарелто® совместно с сильными индукторами СYP3A4 до тех пор, пока пациент тщательно не осмотрен на признаки и симптомы тромбоза.

Другие сопутствующие препараты

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат СYP3A4), дигоксином (субстрат гликопротеина Р) или аторвастатином (субстрат СYP3A4 и гликопротеина Р) или омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ксарелто® не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты цитохрома СYP, такие как СYP3A4.

Клинически значимого взаимодействия Ксарелто® с пищей не наблюдалось.

Лабораторные параметры

Ожидается, что Ксарелто® влияет на параметры свертываемости крови (т.е., ПТВ, АЧТВ, HepTest) благодаря его механизму действия.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

На протяжении всего периода лечения рекомендуется проводить клиническое наблюдение в рамках установленной практики антикоагулянтной терапии.

Риск развития кровотечения

Как и при применении других антикоагулянтов, на фоне приема Ксарелто®, необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется использовать Ксарелто® с осторожностью при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При развитии тяжелого кровотечения прием Ксарелто® должен быть отменен.

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное и из мочеполового тракта, включая патологическое вагинальное и более обильное менструальное кровотечение) и анемия отмечались чаще при длительном лечении Ксарелто® по сравнению с лечением АВК. Следовательно, в дополнение к адекватному клиническому наблюдению, если целесообразно, может иметь значение определение уровня гемоглобина/ гематокрита для выявления скрытого кровотечения.

Несколько подгрупп пациентов, описанных ниже, имеют повышенный риск развития кровотечения. Эти пациенты с начала лечения должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков и симптомов кровотечения и анемии. Для пациентов, получающих Ксарелто® 10 мг для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с запланированным протезированием тазобедренного или коленного сустава это может обеспечиваться регулярным медицинским осмотром, тщательным наблюдением за отделяемым операционной раны и периодическим определением уровня гемоглобина. При необъяснимом падении уровня гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Хотя лечение препаратом Ксарелто® не требует рутинного мониторинга экспозиции, в исключительных ситуациях, когда знание об экспозиции ривароксабана может повлиять на клиническое решение, например, при передозировке и экстренной операции, определение уровня ривароксабана с помощью калиброванного количественного теста ингибирования Ха фактора может оказаться полезным (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) может быть значительно повышена концентрация ривароксабана в плазме крови (в среднем в 1,6 раза), что, в свою очередь, может обусловить увеличение риска развития кровотечения. Ксарелто® следует с осторожностью назначать пациентам, у которых клиренс креатинина составляет 15 - 29 мл/мин. Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Необходимо с осторожностью применять Ксарелто® при лечении пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), получающих сопутствующее лечение другими препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами СУР3А4 и гликопротеина Р. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарелто® пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам, имеющим риск развития язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, можно рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Другие факторы риска развития кровотечения

Ксарелто®, также как и другие антитромботические препараты, не рекомендуется для пациентов с повышенным риском кровотечения, таким как:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям

- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс)
- сосудистая ретинопатия
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе

Пациенты с искусственным клапаном сердца

Ривароксабан не следует назначать в целях профилактики тромбозов пациентам, у которых недавно было выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК). Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у пациентов с искусственным клапаном сердца не изучалась, следовательно, данные об адекватном антикоагулянтном действии Ксарелто® у такой популяции пациентов отсутствуют.

Не рекомендуется лечение препаратом Ксарелто® у таких пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), включая ривароксабан, не рекомендуются для применения у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности у пациентов с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину I) терапия с использованием ППОАК может быть связана с повышением частоты рецидивов тромботических событий по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

Хирургические вмешательства при переломах бедренной кости

Ксарелто® не изучен в интервенционных клинических исследованиях у пациентов, которым проводятся хирургические вмешательства при переломах бедренной кости с целью оценки эффективности и безопасности.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА, нуждающиеся в тромболизе или легочной эмболэктомии

Ксарелто® не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированного гепарина у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболиза или легочной эмболэктомии, поскольку безопасность и эффективность Ксарелто® при данных клинических ситуациях не была установлена.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/ эпидуральной анестезии) или спинальной/ эпидуральной пункции, для пациентов, получающих антитромботические препараты с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к продолжительному или постоянному параличу. Риск развития данных явлений может быть повышен в случае послеоперационного использования постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующего применения лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Риск также может быть увеличен при травматической или многократной эпидуральной либо спинальной пункции. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением с целью выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). В случае если отмечено неврологическое нарушение, следует незамедлительно провести постановку диагноза и начать лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную выгоду с учетом риска для

пациентов, получающих антикоагулянты, или для пациентов, которым предполагается назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза.

Для снижения потенциального риска развития кровотечения, связанного с одновременным применением ривароксабана и проведением нейроаксиальной (эпидуральной/ спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует принимать во внимание фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку либо удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое (см. раздел «Фармакокинетика»).

Эпидуральный катетер может быть удален не ранее, чем через 18 часов после последнего введения ривароксабана. Следующая доза ривароксабана может быть введена не ранее, чем через 6 часов после удаления катетера.

В случае травматической пункции введение ривароксабана должно быть отложено на 24 часа.

Рекомендации по дозированию до и после проведения инвазивных процедур и хирургического вмешательства, кроме планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Если требуется проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием Ксарелто® 10 мг следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства (по возможности), при этом необходимо принимать во внимание клиническую оценку, проведенную врачом.

В случае если процедура не может быть отсрочена, следует провести оценку повышенного риска развития кровотечения с учетом неотложности вмешательства.

Прием Ксарелто® следует возобновить как можно раньше после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства при условии наличия соответствующих клинических показателей и достижения должного гемостаза, что должно быть подтверждено лечащим врачом (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пожилые пациенты

Риск развития кровотечения может увеличиваться с возрастом (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дерматологические реакции

В ходе пост-маркетингового наблюдения были зарегистрированы серьезные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона/ токсический эпидермальный некролиз и DRESS – синдром (синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией) ассоциированные с приемом ривароксабана (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты подвергаются наибольшему риску указанных реакций в начале курса терапии, т.к. начало реакции возникает в большинстве случаев в течение первых недель лечения. Прием ривароксабана следует прекратить при первом появлении тяжелых проявлений кожной сыпи (например, распространяющейся, сливной и/или с образованием волдырей) или любых других признаков гиперчувствительности в сочетании с поражениями слизистой оболочки.

Информация о вспомогательных веществах

Так как лекарственное средство содержит лактозу, Ксарелто® не следует принимать пациентам с редкими наследственными нарушениями переносимости лактозы или галактозы (например, дефицит лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Безопасность и эффективность Ксарелто® у женщин в период беременности не установлена. Исследования у животных показали наличие репродуктивной токсичности. В связи с возможностью репродуктивной токсичности, риском кровотечения и признаками проникновения ривароксабана через плаценту, Ксарелто® противопоказан женщинам в период беременности.

Безопасность и эффективность Ксарелто® у женщин в период кормления не установлена. Данные, полученные у животных, указывают на проникновение ривароксабана в грудное молоко. С учетом этих данных, Ксарелто® противопоказан во время кормления грудью. Следует принять решение прекратить кормление грудью или либо отменить терапию.

Фертильность

Специальных исследований ривароксабана у людей для оценки влияния на фертильность не проводилось. В исследовании у самцов и самок крыс влияния ривароксабана на фертильность не наблюдалось.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И МЕХАНИЗМАМИ

Ксарелто® обладает минимальным влиянием на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Сообщалось о случаях головокружения (часто) или обморочного состояния (нечасто) (см. раздел «Побочное действие»). Пациентам, у которых наблюдались подобные реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом или использования механизмов.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

УПАКОВКА

По 10 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ.

1 или 3 блистера с 10 таблетками в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

НАЗВАНИЕ И АДРЕС ПРОИЗВОДИТЕЛЯ:

Байер АГ, D-51368 Лeverкузен, Германия.

Дополнительную информацию можно получить по адресу:

220089 Минск, пр-т Дзержинского, 57, пом.54, 14 этаж.

Тел: + 375 (17) 239-54-20 (30), факс: + 375 (17) 336-12-36

