

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»

от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

Ривароксабан NOBEL®

#### **Международное непатентованное название**

Ривароксабан

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Кровь и органы кроветворения. Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха. Ривароксабан.

Код АТХ B01AF01

#### **Показания к применению**

У взрослых:

- профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

#### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

##### ***Противопоказания***

- повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата
- активное клинически значимое кровотечение
- нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска большого 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 внутрочерепное 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.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другую антикоагулянтную терапию или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера
- заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью
- беременность и период грудного вскармливания

#### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

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

#### ***Риск кровотечения***

Как и при применении других антикоагулянтов, на фоне приема ривароксабана необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется использовать ривароксабан с осторожностью при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При развитии тяжелого кровотечения прием ривароксабана должен быть прекращен. Кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное и из мочеполового тракта, включая патологическое вагинальное и более обильное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении ривароксабан по сравнению с лечением АВК. Следовательно, в дополнение к стандартному клиническому наблюдению, и, если целесообразно, может иметь ценность лабораторное определение уровня гемоглобина/гематокрита для выявления скрытого кровотечения и количественная оценка клинической значимости явного кровотечения.

Несколько подгрупп пациентов, описанных ниже, имеют повышенный риск развития кровотечения.

Эти пациенты с момента начала лечения должны находиться под тщательным наблюдением врача для выявления признаков и симптомов кровотечения и анемии. Для пациентов, получающих ривароксабан 10 мг для профилактики 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.

Несмотря на то, что лечение ривароксабаном не требует рутинного мониторинга экспозиции, в исключительных ситуациях, когда знание об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинического решения, например, при передозировке и экстренной операции, измерение ривароксабана с помощью калиброванного количественного теста активности против Ха фактора может оказаться полезным.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрации ривароксабана в плазме крови могут быть значительно повышены (в среднем в 1,6 раза), что может привести к повышенному риску кровотечений.

Необходимо с осторожностью применять ривароксабан при лечении больных с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Применение ривароксабана не рекомендуется у больных с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Необходимо с осторожностью применять ривароксабан при лечении больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), получающих сопутствующее лечение другими препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови.

#### *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*

Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина P. 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.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении ривароксабана 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, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения.

Пациенты, получающие лечение ривароксабаном в сочетании с АСК или ривароксабан и АСК плюс клопидогрел/ тиклопидин, должны получать

длительную терапию НПВС только в случаях, когда польза превышает имеющийся риск кровотечения.

#### *Другие факторы риска развития кровотечения*

Ривароксабан так же, как и другие антитромботические препараты, не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как:

- врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями
- 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 онкологическими заболеваниями*

Пациенты со злокачественным заболеванием могут одновременно подвергаться более высокому риску кровотечения и тромбоза. Индивидуальную пользу от антитромботической терапии следует сопоставлять с риском кровотечения у пациентов с активным раком в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Опухоли, расположенные в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, связаны с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном. У пациентов со злокачественными новообразованиями с высоким риском кровотечения применение ривароксабана противопоказано.

#### *Пациенты с искусственным клапаном сердца*

Ривароксабан не следует использовать для тромбопрофилактики у пациентов, недавно перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVR). Безопасность и эффективность применения ривароксабана у пациентов с искусственным клапаном сердца не изучалась, следовательно, данные об адекватном антикоагулянтном действии ривароксабана у такой популяции пациентов отсутствуют. Не рекомендуется лечение ривароксабаном у таких пациентов.

#### *Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС).*

Пациентам, с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан. Лечение пероральными антикоагулянтами прямого действия может быть связано с повышением частоты рецидивирующих тромботических событий по сравнению с терапией антагонистами витамина К, в особенности у пациентов с позитивностью всех трех типов антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину -1).

### *Хирургические вмешательства при переломах бедренной кости*

Оценка эффективности и безопасности ривароксабана не изучалась во время интервенционных клинических исследований с участием пациентов, которым проводятся хирургические вмешательства при переломах бедренной кости.

### *Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА, нуждающиеся в тромболизисе или легочной эмболэктомии*

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

### *Нейроаксиальная (эпидуральная/спинальная) анестезия*

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции, пациенты, принимающие антитромботические средства для профилактики тромбоэмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может вызвать длительный или стойкий паралич.

Риск развития таких явлений повышается еще больше при использовании постоянных эпидуральных катетеров или при совместном приеме препаратов, влияющих на гемостаз. Риск может так же повышаться после травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции. Пациентов следует часто контролировать для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция толстого кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических отклонений необходимо провести срочную диагностику и лечение пациента. Врач должен учитывать потенциальную пользу по отношению к риску, прежде чем проводить нейроаксиальное вмешательство у пациентов, получающих антикоагулянты или пациентов, которым предстоит антикоагулянтная терапия для тромбопрофилактики.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с проведением эпидуральной/спинальной анестезии и или спинальной пункции на фоне одновременного применения ривароксабана, 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 ривароксабана.

Ривароксабан не следует назначать ранее, чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматической пункции назначение ривароксабана следует отложить на 24 часа.

*Рекомендации по дозировке при инвазивных процедурах и хирургических вмешательствах, кроме планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава*

Если требуется проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием ривароксабана 10 мг следует, по возможности прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства и на основании клинического заключения врача.

Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сопоставлении со срочностью вмешательства.

Прием ривароксабана следует возобновить как можно скорее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если по оценке лечащего врача позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз.

*Пожилые пациенты*

С увеличением возраста пациента возрастает риск развития кровотечения.

*Кожные реакции*

Серьезные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, сообщались в ходе постмаркетингового наблюдения во временной взаимосвязи с применением ривароксабана. По-видимому, наиболее высокий риск проявления таких реакций у пациентов приходится на начало лечения: в большинстве случаев такие реакции проявляются в течение первых недель лечения. При появлении первых признаков тяжелой кожной сыпи (т.е. распространение, усиление сыпи и/или образование волдырей) или любых признаков гиперчувствительности со стороны слизистых оболочек прием ривароксабана следует отменить.

*Вспомогательные вещества*

Лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозированную единицу, то есть практически не содержит натрия.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

*Взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина P*

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки) или ритонавира (600 мг два раза в сутки) приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6/2,5 раза и увеличению средней  $C_{max}$  ривароксабана в 1,7/1,6 раза, сопровождающимся значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата, способных привести к повышенному риску развития кровотечений. Следовательно, применение ривароксабана не рекомендуется пациентам, получающим системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти вещества являются сильными ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина P.

Ожидается, что лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или

гликопротеина Р – в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме.

К примеру, кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), который считается сильным ингибитором СYP3A4 и умеренным ингибитором гликопротеина Р, вызывал увеличение средней АUC в 1,5 раза и  $C_{max}$  ривароксабана в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска.

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки), умеренно подавляющий СYP3A4 и гликопротеин Р, вызывал увеличение средней АUC и  $C_{max}$  ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска.

У пациентов с легкой почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в сутки) вызывал повышение средней АUC ривароксабана в 1,8 раз и  $C_{max}$  в 1,6 раз по сравнению с лицами с нормальной функцией почек.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью применение эритромицина вызывало повышение средней АUC в 2,0 раза и  $C_{max}$  в 1,6 раз по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина дополняет влияние почечной недостаточности.

Флуконазол (400 мг один раз в сутки), считающийся умеренным ингибитором СYP3A4, приводит к увеличению средней АUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению средней  $C_{max}$  в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска.

Имеющиеся данные по применению дронедафона ограничены, поэтому следует избегать его совместного применения с ривароксабаном.

#### *Антикоагулянты*

После комбинированного применения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и ривароксабана (однократной дозы 10 мг) наблюдалось усиление действия против Ха фактора, что не сопровождалось дополнительными изменениями тестов на свертываемость крови (протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не влиял на фармакокинетику ривароксабана.

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

#### *Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) / ингибиторы агрегации тромбоцитов*

После совместного назначения ривароксабана (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 ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном 15 мг и клопидогрелом (ударная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг), однако у некоторых пациентов было обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и уровнем Р-селектина или уровнем рецепторов к GРIЬ/Ша.

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении НВПС (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторов агрегации тромбоцитов, поскольку данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения.

*Селективный ингибитор обратного захвата серотонина/серотонина-норэпинефрина (СИОЗС/СИОЗСН)*

Как и в случае с другими антикоагулянтами, существует вероятность того, что пациенты подвергаются повышенному риску кровотечения в случае сочетанного применения с СИОЗС или СИОЗСН из-за их влияния на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения отмечена более высокая частота больших и небольших клинически значимых кровотечений.

*Варфарин*

Переход пациентов с антагониста витамина К варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин увеличивал протромбиновое время/МНО (реагент Неопластин) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности Ха фактора и эндогенного потенциала тромбина было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время такого переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности против Ха фактора, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после отмены варфарина, все результаты анализов (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности Ха фактора и ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только эффект ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода можно использовать определение МНО на фоне  $C_0$  ривароксабана (через 24 часа после приема предыдущей дозы ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальное влияние на этот показатель в данный период. Между варфарином и ривароксабаном не отмечено фармакокинетических взаимодействий.

*Индукторы CYP3A4*

Совместное назначение ривароксабана и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) так же может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Поэтому следует избегать назначения ривароксабана совместно с сильными индукторами CYP3A4 без тщательного наблюдения пациента в отношении признаков и симптомов тромбоза.

#### *Другое сопутствующее лечение*

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат гликопротеина P) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и гликопротеина P) или омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты цитохрома CYP, такие как CYP3A4.

Клинически значимого взаимодействия ривароксабана с пищей не наблюдалось.

#### *Лабораторные параметры*

Ожидается, что ривароксабан влияет на параметры свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, НерTest) благодаря его механизму действия.

#### **Специальные предупреждения**

##### *Во время беременности или лактации*

Безопасность и эффективность ривароксабана при лечении беременных женщин не установлены. Учитывая потенциальную репродуктивную токсичность, риск кровотечения и доказательства прохождения ривароксабана через гематоплацентарный барьер, беременным женщинам ривароксабан противопоказан.

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать наступления беременности в период лечения ривароксабаном (следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения).

Безопасность и эффективность ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Ривароксабан противопоказан во время кормления грудью. Должно быть принято решение о прерывании грудного вскармливания либо о прекращении/воздержании от лечения.

##### *Фертильность*

Специальные исследования ривароксабана у людей для оценки влияния на фертильность не проводились.

##### *Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Ривароксабан имеет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами. Сообщалось о случаях головокружения или обморочного состояния. Пациентам, у которых наблюдались подобные

реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом или механизмами.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

*Профилактика венозной тромбозной эмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава*

Рекомендуемая доза препарата составляет 1 таблетка препарата Ривароксабан NOBEL® 10 мг 1 раз в сутки. 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 препарата Ривароксабан NOBEL® и на следующий день продолжить прием 1 раз в сутки, как до пропуска дозы.

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

Рекомендованная доза препарата Ривароксабан NOBEL® для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг *два раза в сутки* в течение первых 3 недель, с последующим приемом препарата Ривароксабан NOBEL® 20 мг *один раз в сутки* 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 сутки. Пациенты с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как наличие осложненных сопутствующих заболеваний или рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне продленной терапии препарата Ривароксабан NOBEL® в профилактической дозе 10 мг один раз в сутки, следует рассмотреть прием дозы препарата Ривароксабан NOBEL® 20 мг один раз в сутки.

Продолжительность лечения и доза должны подбираться индивидуально – после тщательной оценки пользы лечения по отношению к риску кровотечения.

	Длительность	Режим дозирования	Общая суточная доза
Лечение и профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	С 1 по 21 дни	15 мг два раза в сутки	30 мг
	С 22 дня и далее	20 мг один раз в сутки	20 мг
Профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	После завершения терапии ТГВ или ТЭЛА длительностью как минимум 6 месяцев	10 мг один раз в сутки или 20 мг один раз в сутки	10 мг или 20 мг

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

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

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации, пропущенной ранее дозы.

#### *Переход с антагонистов витамина К (АВК) на ривароксабан*

У пациентов на лечении ТГВ и ТЭЛА и на профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА прием АВК следует прекратить, и по достижению МНО до  $\leq 2,5$  следует начать лечение ривароксабаном.

При переходе пациентов с АВК на ривароксабан после приема ривароксабана значения МНО будут ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности ривароксабана, и поэтому не должно использоваться с этой целью.

#### *Переход с ривароксабана на антагонисты витамина К (АВК)*

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

При переходе с ривароксабана на АВК, ривароксабан 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 ривароксабана и АВК, МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы и перед приемом следующей дозы ривароксабана. После прекращения применения ривароксабана достоверное определение МНО можно проводить минимум через 24 часа после приема последней дозы препарата.

#### *Переход с парентеральных антикоагулянтов на ривароксабан*

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, следует отменить парентеральный антикоагулянт, ривароксабан 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 ривароксабана на парентеральные антикоагулянты*

Ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в момент, когда должна была быть принята следующая доза ривароксабана.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Данные о применении ривароксабана у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) указывают на значительное повышение уровней ривароксабана в плазме. В этой связи необходимо с осторожностью применять ривароксабан в этой группе больных. Применение ривароксабана не рекомендуется у больных с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

- Для профилактики ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава, коррекция дозы не требуется у пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или умеренной почечной недостаточностью (клиренс 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 ривароксабана 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 сутки в течение первых 3 недель. Затем рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в сутки. Снижение дозы с 20 мг один раз в сутки до 15 мг один раз в сутки следует рассматривать, когда оцениваемый риск кровотечения у пациента преобладает над риском повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация использования 15 мг один раз в сутки основана на фармакокинетическом моделировании и не изучена в клинических условиях при данном состоянии.

При рекомендованной ежедневной дозе препарата 10 мг 1 раз в сутки не требуется коррекция дозы ривароксабана.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

Не требуется коррекции дозы.

#### *Масса тела*

Не требуется коррекции дозы.

#### *Пол*

Не требуется коррекции дозы.

#### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность ривароксабана 10мг у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Доступные данные отсутствуют. Ривароксабан 10 мг не рекомендуется к применению у детей и подростков до 18 лет.

#### **Метод и путь введения**

Ривароксабан NOBEL<sup>®</sup> предназначен для перорального применения.

Таблетку можно принимать независимо от приема пищи.

#### *Измельчение таблеток*

Для пациентов, которые не могут проглотить целые таблетки, таблетку Ривароксабан NOBEL<sup>®</sup> можно растолочь и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь. Измельченную таблетку также можно вводить через желудочный зонд.

#### **Меры, которые необходимо принять в случае передозировки**

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 1960 мг. В случае передозировки следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет осложнений кровотечения или других побочных реакций (см. раздел «*Тактика при кровотечениях*»). В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его экспозиции в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

Андексанет альфа является специфическим реверсивным агентом (или препаратом обратного действия), нейтрализующим фармакодинамические эффекты ривароксабана (см. информацию в общей характеристике лекарственного средства на андексанет альфа).

В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.

#### *Тактика при кровотечениях*

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить. 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 процедурами для остановки кровотечения, восполнение жидкости и гемодинамическую поддержку, переливание препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от наличия сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, следует рассмотреть назначение специфического препарата обратного действия, ингибирующего действие Ха фактора (андексанет альфа), который нейтрализует фармакодинамические эффекты ривароксабана или назначение специфических прокоагулянтных препаратов обратного действия, таких, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (рФVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан ограничен. Рекомендация также основана на ограниченных неклинических данных. Повторное введение рФVIIa и титрование должно быть рассмотрено в зависимости от положительной динамики кровотечения. В зависимости от доступности на местном уровне в случае большого кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста-коагулолога.

Ожидаемо, протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты, и нет опыта применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан.

Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

***При возникновении вопросов по приему препарата обращайтесь за консультацией к лечащему врачу для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

*Часто*

- анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)
- головокружение, головная боль
- кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)

- артериальная гипотензия, гематома
- эпистаксис (носовое кровотечение), кровохаркание
- кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ и абдоминальные боли, диспепсия, тошнота, запор<sup>A</sup>, диарея, рвота<sup>A</sup>
- повышение уровня трансаминаз
- зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния
- боль в конечностях<sup>A</sup>
- кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию<sup>B</sup>), почечная недостаточность (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)
- лихорадка (повышение температуры)<sup>A</sup>, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)
- кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны<sup>A</sup>

#### *Нечасто*

- тромбоцитоз (включая увеличение количества тромбоцитов)<sup>A</sup>, тромбоцитопения
- аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек
- внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок
- тахикардия
- сухость во рту
- нарушение функции печени, повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы<sup>A</sup>, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)<sup>A</sup> в крови
- крапивница
- гемартроз
- ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)
- повышенный уровень ЛДГ<sup>A</sup>, повышенный уровень липазы<sup>A</sup>, повышенный уровень амилазы<sup>A</sup>

#### *Редко*

- желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него), холестаза, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)
- кровоизлияние в мышцы
- местный отек<sup>A</sup>
- сосудистая псевдоаневризма<sup>C</sup>

#### *Очень редко*

- анафилактические реакции, включая анафилактический шок
- синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром
- Эозинофильная пневмония

### *С неизвестной частотой*

- компартмент- синдром вследствие кровотечения
- почечная недостаточность/острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для развития гипоперфузии, нефропатия, связанная с антикоагулянтами

A: регистрировались при профилактике венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования коленного или тазобедренного сустава

B: регистрировались при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов как очень частые у женщин < 55 лет

C: регистрировались как нечастые при профилактике внезапной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (после проведения чрескожных 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 перечень побочных реакций.

### *Описание некоторых нежелательных реакций*

Учитывая фармакологический механизм действия ривароксабана 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.

Кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное, из мочеполового тракта включая патологическое вагинальное и усиленное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении ривароксабана 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. 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 за грудиной или стенокардия. При применении ривароксабана 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.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к лечащему врачу, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

#### **Дополнительные сведения**

##### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка 10 мг содержит

*активное вещество* - ривароксабана 10 мг,

*вспомогательные вещества*: маннитол (Parateck Delta M), натрия кроскармеллоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (E5 LV Prem.), натрия лаурилсульфат, целлюлоза микрокристаллическая РН 102, магния стеарат.

*состав пленочной оболочки*: гипромеллоза/HPMC 2910 (E464), макрогол/ПЭГ (E1521), железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171).

#### **Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки прозрачной ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной.

По 3 (для дозировок 10 мг, 15 мг и 20 мг) или 10 (для дозировки 20 мг) контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

#### **Срок хранения**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### ***Условия хранения***

При температуре не выше 25 °С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е  
Номер телефона: +7 (727) 399-50-50  
Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

**Держатель регистрационного удостоверения**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е  
Номер телефона: +7 (727) 399-50-50  
Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е  
Номер телефона: +7 (727) 399-50-50  
Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz