

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от « » 202\_ г.  
№

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

#### **Торговое наименование**

Ксарелто®

#### **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 В01АF01

#### **Показания к применению**

- 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 внутричерепное 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
- лица с наследственной непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

### ***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 Ксарелто<sup>®</sup>, необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется использовать Ксарелто<sup>®</sup> с осторожностью при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При развитии тяжелого кровотечения прием Ксарелто<sup>®</sup> 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 препаратом Ксарелто<sup>®</sup> 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 Ксарелто<sup>®</sup> 10 мг для профилактики ВТЭ после планового протезирования 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 препаратом Ксарелто® 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.

#### *Почечная недостаточность*

У пациентов 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 Ксарелто® при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

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.

#### *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 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 Ксарелто® пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 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.

#### *Другие факторы риска развития кровотечения*

Ксарелто<sup>®</sup>, так же, как и другие анти тромботические 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 со злокачественными новообразованиями*

Пациенты со злокачественными новообразованиями могут одновременно иметь более высокий риск кровотечения и тромбоза. Индивидуальную пользу анти тромботического лечения следует сопоставить 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, были 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*

Ксарелто<sup>®</sup> не следует использовать для тромбопрофилактики у пациентов, недавно перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVR). Безопасность и эффективность применения Ксарелто<sup>®</sup> у пациентов с искусственным клапаном сердца не изучалась, следовательно, данные об адекватном антикоагулянтном действии Ксарелто<sup>®</sup> у такой популяции пациентов отсутствуют. Не рекомендуется лечение препаратом Ксарелто<sup>®</sup> 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 (АВК), 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 тромболитике или легочной эмболэктомии*

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

*Нейроаксиальная (эпидуральная/спинальная) анестезия или пункция*

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

В случае травматической пункции назначение Ксарелто® 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 Ксарелто® 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 Ксарелто® 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.

#### *Информация о вспомогательных веществах*

Препарат Ксарелто® содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, полной лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозы - галактозы не должны принимать этот лекарственный препарат.

Препарат Ксарелто® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, т.е. можно считать, что препарат «без натрия».

#### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

##### *Взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина P*

Совместное применение Ксарелто® и кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки) или ритонавира (600 мг два раза в сутки) приводило к повышению средней равновесной AUC Ксарелто® в 2,6/2,5 раза и увеличению средней  $C_{\text{макс}}$  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 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 AUC в 1,5 раза и  $C_{\text{макс}}$  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 AUC и  $C_{\text{макс}}$  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 AUC ривароксабана в 1,8 раз и  $C_{\text{макс}}$  в 1,6 раз 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  $C_{\text{макс}}$  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 AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению средней  $C_{\text{макс}}$  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 клинические данные по применению дронедафона 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 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 Ксарелто® совместно с другими антикоагулянтами.

#### *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) / 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 АСК в дозе 500 мг клинически значимых фармакокинетических и 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 было обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и уровнем Р-селектина или уровнем рецепторов к GРIIb/IIIa.

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении НПВП (включая АСК) 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 АВК варфарина (международное нормализованное отношение (МНО) от 2,0 до 3,0) на Ксарелто® (20 мг) или с Ксарелто® (20 мг) на варфарин увеличивал ПВ/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 НерТест.

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 Ксарелто®.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода можно использовать определение МНО на фоне C<sub>0</sub> ривароксабана (концентрация ривароксабана в крови через 24 часа после приема предыдущей дозы Ксарелто®), поскольку ривароксабан оказывает минимальное влияние на этот показатель в данный период. Между варфарином и Ксарелто® не отмечено фармакокинетических взаимодействий.

*Индукторы CYP3A4*

Совместное назначение Ксарелто® и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение Ксарелто® 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 Ксарелто® 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). Ксарелто® не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты цитохрома CYP, такие как CYP3A4. Клинически значимого взаимодействия Ксарелто® с пищей не наблюдалось.

#### *Лабораторные параметры*

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

### ***Специальные предупреждения***

#### *Во время беременности или лактации*

Безопасность и эффективность Ксарелто® 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 препаратом Ксарелто® (следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения Ксарелто®).

Безопасность и эффективность Ксарелто® 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*

Ксарелто® 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***

Для приема внутрь

Ксарелто® можно принимать независимо от приема пищи.

Таблетки Ксарелто® не следует делить с целью приема сниженной дозы.

### ***Измельчение таблеток***

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

Измельченные таблетки ривароксабана стабильны в воде и яблочном пюре до 4 часов.

Таблетки ривароксабана можно измельчить и суспендировать в 50 мл воды и ввести через назогастральный зонд или желудочный зонд для кормления после подтверждения помещения зонда в желудок. После этого зонд следует промыть водой. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения активного вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, поскольку это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к уменьшению воздействия активного вещества. Сразу после приема таблеток Ксарелто® 10 мг энтеральное питание не требуется.

### **Дозировка**

*Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава*

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

*Лечение ТГВ и 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 сутки в течение первых 3 недель, с

последующим приемом Ксарелто® 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 Ксарелто® в профилактической дозе 10 мг один раз в сутки, следует рассмотреть прием дозы Ксарелто® 20 мг один раз в сутки.

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

	<b>Длительность</b>	<b>Режим дозирования</b>	<b>Общая суточная доза</b>
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 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 сутки в соответствии с рекомендованным режимом.

В случае пропуска дозы при приеме препарата 1 раз в сутки пациенту следует немедленно принять Ксарелто® 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 на Ксарелто®*

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 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.

#### *Переход с Ксарелто® на антагонисты витамина К*

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.

#### *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 НФГ).

#### *Переход с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты*

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

### Дополнительная информация по отдельным популяциям пациентов

#### *Почечная недостаточность*

Данные о применении Ксарелто® у пациентов 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 Ксарелто® в этой группе

пациентов. Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

- Для профилактики ВТЭ у взрослых пациентов с плановым 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 ТГВ и 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 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 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.

#### *Пожилые пациенты*

Не требуется коррекции дозы.

#### *Масса тела*

Не требуется коррекции дозы.

#### *Пол*

Не требуется коррекции дозы.

#### *Дети и подростки*

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

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

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 1960 мг. В случае передозировки пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития кровотечений или других нежелательных 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, 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 Ксарелто<sup>®</sup>, 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 Ксарелто<sup>®</sup>.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты, и нет опыта применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих Ксарелто<sup>®</sup>.

Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих Ксарелто<sup>®</sup>, отсутствует. Учитывая интенсивное

связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

В случае возникновения вопросов по приему препарата свяжитесь с вашим врачом.

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

Обобщенные данные о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных при использовании Ксарелто<sup>®</sup>, приведены ниже по классам систем органов (MedDRA) и частоте.

Нежелательные реакции распределены в группы по частоте следующим образом:

*очень часто ( $\geq 1/10$ )*

*часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )*

*нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )*

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

*очень редко ( $< 1/10000$ )*

*с неизвестной частотой (частота не может быть установлена по имеющимся данным)*

***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 желудочно-кишечного тракта, 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 в крови)
- 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
- эозинофильная пневмония
- синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром

*С неизвестной частотой*

- компартмент- синдром вследствие кровотечения
- почечная недостаточность/
- острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для развития гипоперфузии, антикоагулянт-ассоциированная нефропатия.

A: регистрировались при профилактике 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).

*Описание некоторых нежелательных реакций*

Учитывая фармакологический механизм действия Ксарелто<sup>®</sup>, 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 Ксарелто® в сравнении с лечением 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 Ксарелто® вследствие тяжелого кровотечения регистрировались и такие известные осложнения как компартмент-синдром и почечная недостаточность в результате гипоперфузии или антикоагулянт-ассоциированная нефропатия. Поэтому при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, 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» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан**  
<http://www.ndda.kz>

#### **Дополнительные сведения**

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

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - ривароксабана микронизированного 10 мг,

*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза 5сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910), лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия лаурилсульфат,

*состав оболочки:* железа (III) оксид красный (E172), гипромеллоза 15 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910), макрогол 3350 (полиэтиленгликоль (3350)), титана диоксид (E171).

**Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-красного цвета, с треугольником и маркировкой «10» на одной стороне и фирменным крестом «BAYER» на другой стороне.

**Форма выпуска и упаковка**

По 5 и по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из Ал/ПП или Ал/ПВХ. По 1 контурной ячейковой упаковке с 5 таблетками, 1, 3 или 10 контурных ячейковых упаковок с 10 таблетками вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

**Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм Аллее

D-51368 Леверкузен, Германия

тел.: 0214/30 51 348

факс: 0214/30 51 603

e-mail: [medical-information@bayer.com](mailto:medical-information@bayer.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм Аллее

D-51368 Леверкузен, Германия

тел.: 0214/30 51 348

факс: 0214/30 51 603

e-mail: [medical-information@bayer.com](mailto:medical-information@bayer.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей**

ТОО «Байер КАЗ»

ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301

050057 Алматы, Республика Казахстан,

тел. +7 727 258 80 40, факс: +7 727 258 80 39,

e-mail: [kz.claims@bayer.com](mailto:kz.claims@bayer.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Байер КАЗ»

ул. Тимирязева 42, павильон 15, офис 301

050057, Алматы, Республика Казахстан

тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно)

тел: +7 727 258 80 40, вн. 106 (в рабочие часы)

факс: +7 727 2588 039

e-mail: [pv.centralasia@bayer.com](mailto:pv.centralasia@bayer.com)