



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

24.09.2018 № 014-2296/18

На № _____ от _____

О безопасном применении
лекарственного препарата
Ксарелто® (ривароксабан)



2249641

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения специалистов в области здравоохранения образовательные материалы по безопасному применению лекарственного препарата Ксарелто® (ривароксабан), подготовленные держателем регистрационного удостоверения данного лекарственного препарата АО «Байер» в рамках реализации плана управления рисками.

Приложение: на 40 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко



Руководство
для специалистов
здравоохранения по
назначению Ксарелто®
(ривароксабан)

Памятка для пациента	4
Рекомендованные дозировки	4
Дозировка у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	4
Пациенты с нарушением функции почек:	4
Продолжительность терапии:	5
Пропуск дозы:	5
Пациенты подвергающиеся кардиоверсии:	5
Дозировка для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА	6
Пациенты с ТГВ/ТЭЛА и почечной недостаточностью	6
Продолжительность терапии:	7
Пропущенная доза:	7
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим вмешательствам на нижних конечностях	7
Пациенты с почечной недостаточностью:	8
Продолжительность терапии:	8
Пропуск дозы:	8
Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров	8
Пациенты с почечной недостаточностью:	9
Продолжительность терапии:	9
Иные противопоказания у пациентов с ОКС	9
Пропущенная доза	9

Пероральное применение	10
Периоперационное ведение пациентов, получающих Ксарелто	10
Ксарелто при спинальной / эпидуральной анестезии	11
Перевод пациентов с антагониста витамина К на Ксарелто	12
Перевод пациентов с Ксарелто на антагонист витамина К	12
Перевод пациентов с инъекционных антикоагулянтов на Ксарелто	13
Перевод пациентов с Ксарелто на инъекционные антикоагулянты	14
Перевод пациентов с Ксарелто на другие оральные антикоагулянты (не антагонисты витамина К)	14
Пациенты с высоким риском кровотечений	14
Пациенты с нарушениями в работе почек	15
Пациенты получающие сопутствующую терапию другими лекарствами	15
Пациенты с другими факторами риска кровотечений	15
Другие противопоказания	15
Передозировка	16
Проверка коагуляции	16

Памятка для пациента

Памятка предназначена для пациентов, которым назначен препарат Ксарелто в дозировке 2,5, 10, 15 и 20 мг.

Каждому пациенту, которому назначен Ксарелто в дозировке 2,5, 10, 15 и 20 мг, следует предоставить памятку для пациента, а также необходимо пояснить больному последствия лечения антикоагулянтом.

Памятка пациента сообщит лечащему врачу об антикоагулянтной терапии пациента и будет содержать необходимую информацию для чрезвычайных ситуаций. Больной должен быть проинструктирован о необходимости всегда носить с собой памятку пациента и предоставлять его каждому врачу.

Рекомендованные дозировки

Дозировка у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Рекомендованная дозировка для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий составляет 20 мг один раз в день.

СХЕМА ДОЗИРОВАНИЯ



1 таблетка 20 мг 1 раз в день
во время приема пищи

*Пациенты с нарушением функции почек:

Для пациентов с умеренным (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) или тяжелым (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) нарушением функции почек рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день. Ксарелто должен назначаться с осторожностью для пациентов с тяжелыми нарушениями в работе почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и не рекомендован для пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза
30–49 мл/мин	15 мг 1 раз в сутки
15–29 мл/мин	15 мг 1 раз в сутки, с осторожностью
<15 мл/мин	Не рекомендуется

Ксарелто следует использовать с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, одновременно получающих другие лекарственные средства, которые увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме.

Продолжительность терапии:

Терапия Ксарелто должна продолжаться на протяжении длительного срока, при условии, что преимущество профилактики инсульта превышает потенциальный риск кровотечения.

Пропуск дозы:

При пропуске дозы, пациент должен немедленно принять таблетку Ксарелто и продолжить однократный прием на следующий день в соответствии с рекомендациями. Не следует удваивать дозу в тот же день, чтобы восполнить пропущенную дозу.

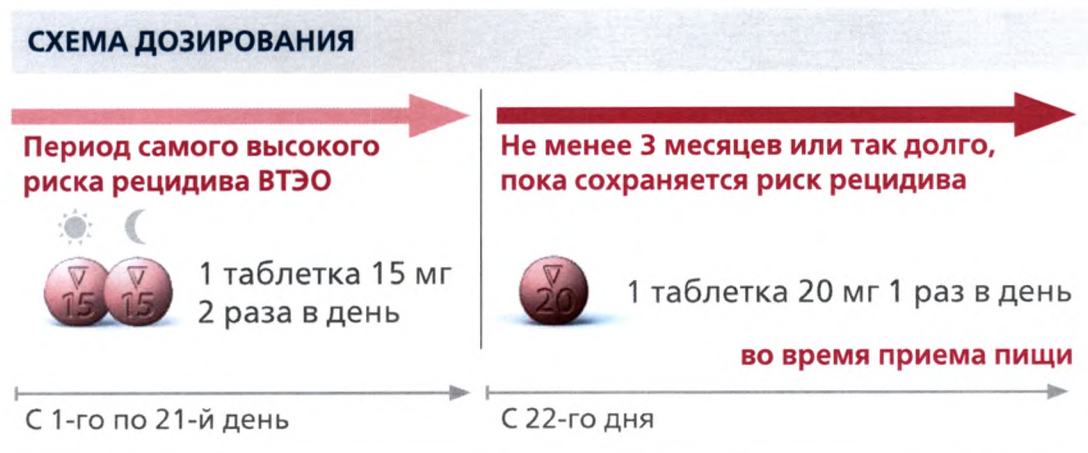
Пациенты подвергающиеся кардиоверсии:

Терапия Ксарелто может быть начата или продолжена у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия.

При проведении кардиоверсии в сопровождении трансэсophageальной эхокардиографии у пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, лечение Ксарелто должно начинаться не менее чем за 4 часа до кардиоверсии, чтобы обеспечить адекватную антикоагуляцию. Перед процедурой кардиоверсии необходимо подтверждение, что пациент принимал Ксарелто в соответствии с предписаниями. Решения о начале и длительности лечения необходимо принимать в соответствии с установленными рекомендациями об антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших кардиоверсию.

Дозировка для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Пациенты получают первоначальное лечение на протяжении трех недель в виде Ксарелто 15 мг два раза в день. В дальнейшем показано применение по 20 мг 1 раз в день.



*Пациенты с ТГВ/ТЭЛА и почечной недостаточностью

Пациентам с умеренным (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) или тяжелым (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) нарушением функций почек для лечения острого ТГВ, острой ТЭЛА и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА назначается доза 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель с начала лечения.

После этого рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в день. Снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день следует учитывать, если оцениваемый риск возникновения кровотечения у пациента превышает риск рецидива ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по использованию 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и не были изучены в клинической практике. Ксарелто должен назначаться с осторожностью для пациентов с тяжелыми нарушениями в работе почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и не рекомендован для пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза
30–49 мл/мин	15 мг 1 раз в сутки
15–29 мл/мин	15 мг 1 раз в сутки, с осторожностью
<15 мл/мин	Не рекомендуется

Ксарелто следует использовать с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, одновременно получающих другие лекарственные средства, которые увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме.

Продолжительность терапии:

Продолжительность терапии должна подбираться индивидуально после оценки эффективности лечения в сравнении с риском кровотечения.

Пропущенная доза:

- ◆ Прием дважды в день (15 мг на протяжении первых трех недель): Если пропущена доза, пациент должен немедленно принять Ксарелто для достижения суточной нормы в 30 мг. В этом случае можно принять 2 таблетки 15 мг однократно. На следующий день необходимо продолжать прием 15 мг два раза в день в соответствии с рекомендованным режимом.
- ◆ Прием один раз в день (20 мг после 21 дня приема): Если пропущена доза, пациент должен немедленно принять Ксарелто и продолжить на следующий день однократный прием в соответствии с рекомендациями. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов, подвергающихся большому ортопедическому вмешательству на нижних конечностях

Для профилактики венозных тромбоземболических событий пациентам после больших ортопедических операций на нижних конечностях рекомендуется Ксарелто в дозе 10 мг 1 раз в день.

СХЕМА ДОЗИРОВАНИЯ

Продолжительность терапии:

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



1 таблетка 10 мг 1 раз в день
вне зависимости от приема пищи
через 6–10 часов после операции

Важно:

Ксарелто 10 мг не назначается до операции. Ксарелто 10 мг назначается через 6–10 часов после операции по достижении гемостаза. Не следует начинать терапию Ксарелто 10 мг раньше чем через 6 часов после операции.

Пациенты с почечной недостаточностью:

Нет необходимости в корректировке дозы у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин). Ксарелто должен применяться с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и не рекомендован пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) попутно получающих другие медицинские препараты, увеличивающие концентрацию ривароксабана в плазме, Ксарелто должен применяться с осторожностью.

Продолжительность терапии:

Рекомендуемая продолжительность терапии составляет 5 недель после большой операции на тазобедренном суставе и 2 недели после большой операции на коленном суставе.

Пропуск дозы:

При пропуске дозы пациент должен немедленно принять таблетку Ксарелто и продолжить однократный прием на следующий день в соответствии с рекомендациями. Не следует удваивать дозу в тот же день, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров

Рекомендуется начинать прием Ксарелто 2,5 мг два раза в день, как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС, минимум через 24 часа после госпитализации и тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

СХЕМА ДОЗИРОВАНИЯ

Продолжительность лечения 12–24 месяца



1 таблетка 2,5 мг 2 раза в день
в комбинации со стандартной антиагрегантной терапией (АСК или АСК + тииенопиридин: клопидогрел или тиклопидин), вне зависимости от приема пищи

В дополнении к Ксарелто 2,5 мг, пациенты должны получать стандартную антиагрегантную терапию: суточную дозу ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг)

или суточную дозу АСК в комплексе с суточной дозой клопидогрела (75 мг) или аналогичной тиклопидина.

Лечение в комбинации с другими антиагрегатными препаратами, такими как тикагрелор и прасугрел, не было изучено и не рекомендуется.

Пациенты с почечной недостаточностью:

Нет необходимости в корректировке дозы у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин). Ксарелто должен применяться с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и не рекомендован пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) попутно получающих другие медицинские препараты, увеличивающие концентрацию ривароксана в плазме, Ксарелто должен применяться с осторожностью.

Продолжительность терапии:

Терапия должна постоянно оцениваться для каждого пациента на основании соотношения риска ишемических событий к рискам кровотечений. Продолжительность лечения более 12 месяцев должна оцениваться индивидуально для пациента, поскольку опыт применения препарата до 24 месяцев ограничен.

Лечение ОКС с помощью Ксарелто и антиагрегантами противопоказано у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе.

Пропущенная доза:

При пропуске дозы пациент должен продолжать прием в соответствии с рекомендациями согласно графику приема. Не следует удваивать дозу для восполнения пропущенной дозы.

Пероральное применение

Ксарелто 2,5 и 10 мг принимается независимо от приема пищи. Ксарелто 15 и 20 мг необходимо принимать во время еды. Прием этих дозировок с пищей поддержит требуемое всасывание препарата, что обеспечит высокую пероральную биодоступность.

Для пациентов, которые не могут принять целую таблетку, таблетка «Ксарелто» может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом, после чего должна быть принята внутрь. После приема измельченных таблеток Ксарелто 15 мг или 20 мг, доза должна немедленно сопровождаться пищей.

Измельченная таблетка Ксарелто может быть введена через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом Ксарелто. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда.

Периоперационное ведение пациентов, получающих Ксарелто

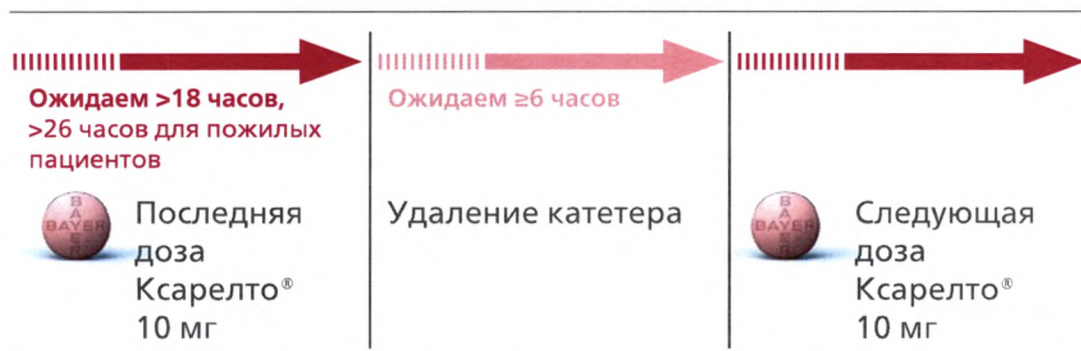


При необходимости инвазивной процедуры или хирургического вмешательства:

- ◆ Ксарелто должен быть отменен как минимум за 24 часа до хирургического вмешательства.
- ◆ Ксарелто 2,5 мг должен быть отменен как минимум за 12 часов до хирургического вмешательства.
- ◆ Если вмешательство не может быть отложено, следует сопоставить повышенный риск кровотечения и необходимость неотложного выполнения вмешательства.
- ◆ После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства терапию Ксарелто® следует возобновить, как только позволяет клиническая ситуация по достижении адекватного гемостаза.

Ксарелто при спинальной / эпидуральной анестезии

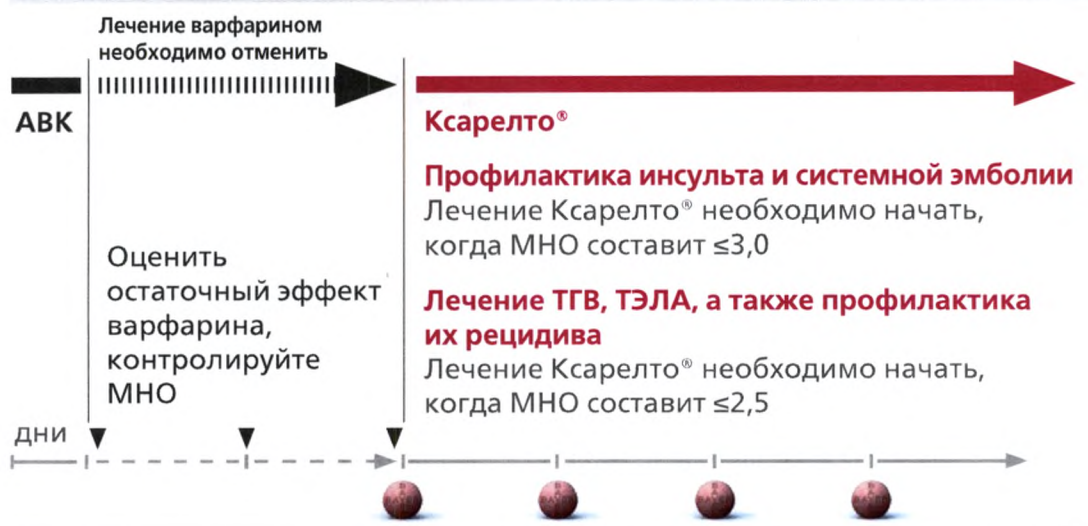
При применении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной) или спинальной/эпидуральной пункции, пациенты, получающие антитромботические средства для профилактики тромбоэмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или постоянному параличу. Риск этих событий может быть увеличен за счет использования послеоперационных эпидуральных катетеров или сопутствующего использования лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Риск также может быть увеличен путем травматической или повторной эпидуральной или спинальной пункции. Пациентам следует регулярно контролировать наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря). При наблюдении компрессии невралных структур, необходима срочная диагностика и лечение. Перед нейроаксиальным вмешательством врач должен рассмотреть соотношения риска и пользы риска у пациентов на антикоагулянтной терапии или у пациентов, которые будут получать антикоагулянты для тромбопрофилактики.



По крайней мере 18 часов (26 часов для пожилых пациентов) должны пройти после последнего приема ривароксабана до удаления эпидурального катетера. После удаления катетера должно пройти не менее 6 часов до введения следующей дозы ривароксабана. Если произошла травматическая пункция, введение ривароксабана должно быть отложено на 24 часа.

Перевод пациентов с антагониста витамина К на Ксарелто

ПЕРЕВОД ПАЦИЕНТОВ С АНТАГОНИСТА ВИТАМИНА К НА КСАРЕЛТО®



Для пациентов, получавших лечение для профилактики инсульта и системной эмболии, терапию АВК следует прекратить, а лечение Ксарелто начать при МНО ≤ 3 .

Для пациентов, получавших лечение ТГВ, ТЭЛА а также для профилактики их рецидива, терапию АВК следует прекратить, а лечение Ксарелто начать при МНО $\leq 2,5$.

Измерение МНО не подходит для измерения антикоагулянтной активности Ксарелто и поэтому не должно использоваться для этой цели. Лечение только Ксарелто не требует рутинного контроля коагуляции.

Перевод пациентов с Ксарелто на антагонист витамина К

Очень важно обеспечить адекватную антикоагуляцию и при этом минимизировать риск кровотечения при переходе с одного препарата на другой.

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

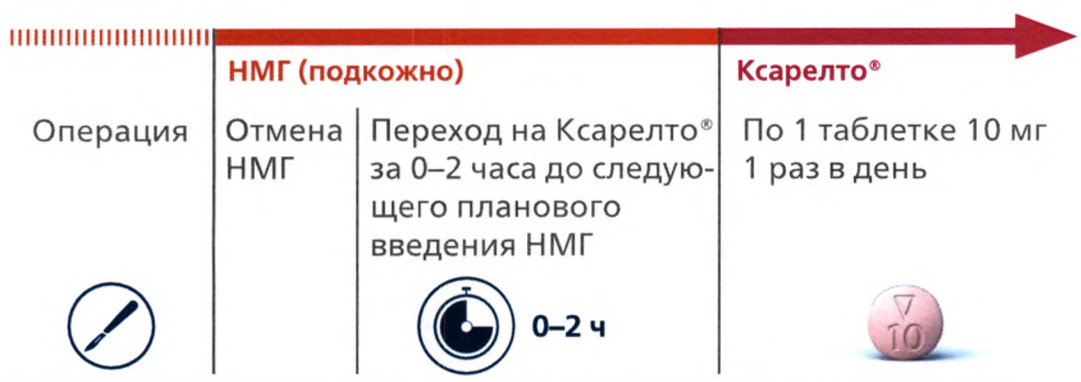
В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО.

Во время одновременного применения Ксарелто и АВК МНО должно определяться не ранее чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы Ксарелто.

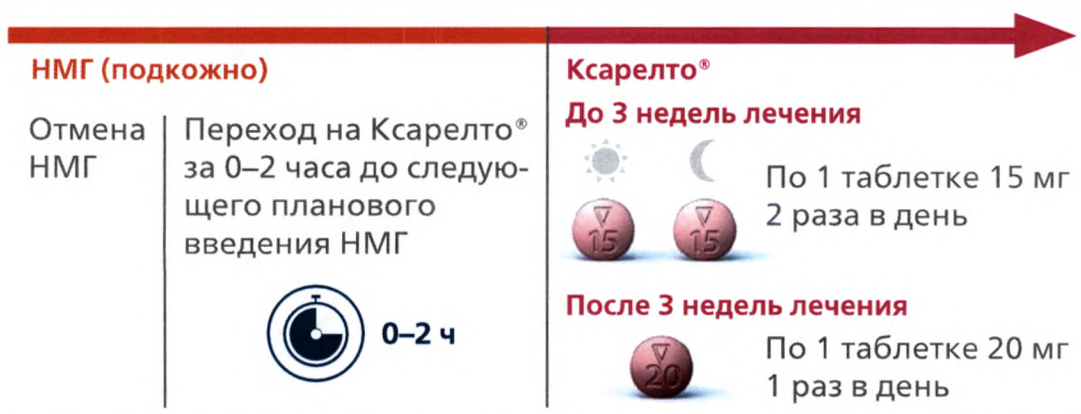
После прекращения применения Ксарелто® значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы.

Перевод пациентов с инъекционных антикоагулянтов на Ксарелто

Применение Ксарелто следует начинать за 0–2 часа до времени следующего планового парентерального введения антикоагулянта (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).



Рекомендованная начальная доза при лечении острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.



Перевод пациентов с Ксарелто на инъекционные антикоагулянты

Необходимо ввести пациенту дозу парентерального антикоагулянта вместо следующей дозы Ксарелто.

Перевод пациентов на Ксарелто с других НОАК

Ксарелто можно принимать вместо следующей дозы препарата, относящегося к группе НОАК. Если ожидается повышение концентрации НОАК в плазме (например, у пациента с нарушенной функцией почек), прием Ксарелто может быть на время отложен.



Перевод пациентов с Ксарелто на другие НОАК

Терапию препаратом, относящимся к группе НОАК, можно начинать вместо следующей дозы Ксарелто. Если ожидается повышенная концентрация ривароксабана в плазме (например у пациента с нарушенной функцией почек), прием НОАК может быть на время отложен.

Пациенты с высоким риском кровотечений

Как и все антикоагулянты, Ксарелто может увеличивать риск кровотечений, поэтому применение Ксарелто противопоказано у пациентов:

- ◆ С клинически значимым активным кровотечением;
- ◆ С повреждением или состоянием, связанным с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутрочерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга);
- ◆ Получающих сопутствующее лечение любыми другими антикоагулянтами, например: нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондпаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.д.), за исключением случаев смены антикоагулянтной терапии или когда применяется НФГ в дозах, необходимых для поддержания открытого центрального венозного или артериального катетера;
- ◆ С циррозом печени и нарушением функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью.

Несколько подгрупп пациентов подвергаются повышенному риску и должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов осложнений кровотечения.

Решение о лечении этих пациентов должно быть сделано после оценки эффективности лечения в сравнении с риском кровотечения.

Пациенты с нарушениями в работе почек

При лечении пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови, и при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность. Использование Ксарелто у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не рекомендуется.

Пациенты, получающие сопутствующую терапию другими лекарствами

- ◆ Ксарелто не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ.
- ◆ Получающие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства).
- ◆ Назначение Ксарелто 2,5 мг в комбинации со стандартной антиагрегантной

терапией пациентам с повышенным риском кровотечения должно проводиться с учетом баланса риск/польза в отношении профилактики атеротромботических событий.

Пациенты с другими факторами риска кровотечений

Как и в случае других антитромботических препаратов, Ксарелто следует применять с осторожностью пациентам с факторами, повышающими риск кровотечения, такими как:

- ◆ врожденные или приобретенные нарушения кровотечения
- ◆ неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия
- ◆ другое желудочно-кишечное заболевание без активного изъязвления, которое может потенциально привести к осложнениям в форме кровотечения (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
- ◆ сосудистая ретинопатия
- ◆ бронхоэктазы или кровотечения из легких в анамнезе.

Другие противопоказания

Ксарелто противопоказан во время беременности и грудного вскармливания. Ксарелто также противопоказан при повышенной чувствительности к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке.

Передозировка

В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше. 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 лечения зависит от степени тяжести кровотечения – при малых кровотечениях необходимо отложить следующую дозу или прекратить прием Ксарелто. В случае возникновения больших кровотечений возможна следующая поддерживающая терапия:

- ◆ Локальная компрессия;
- ◆ Возможность хирургического гемостаза;
- ◆ Гемодинамическая поддержка;
- ◆ Трансфузия свежезамороженной плазмы;
- ◆ Гемостатические препараты.

При жизнеугрожающих кровотечениях, которое нельзя контролировать с помощью вышеуказанных мер, возможно назначение специфических прокоагулянтов, например концентрата протромбинового комплекса, концентрата активированного протромбинового комплекса или рекомбинантного фактора VIIa (rFVIIa).

Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто®, очень ограничен.

Проверка коагуляции

Препарат Ксарелто не требует рутинного контроля коагуляции. Тем не менее, измерение количества Ксарелто может быть полезно в исключительных ситуациях, когда знание воздействия Ксарелто может помочь принять клинические решения, например, передозировку и экстренную хирургию.

Анализы Anti-FXa со специфической калибровкой для Ксарелто для измерения уровня ривароксабана в настоящее время являются коммерчески доступными. Если клинически необходимо, гемостатический статус также можно оценить при помощи подсчета протромбинового времени с использованием набора Neoplastin.

Следующие тесты на коагуляцию демонстрируют увеличенное значение при терапии Ксарелто: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и рассчитанное международное нормированное отношение (МНО). Поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина, поэтому нецелесообразно использовать МНО для измерения активности Ксарелто.

Решения о дозировке или лечении не должны основываться на результатах МНО, кроме случаев, описанных выше: при переводе пациента с Ксарелто на АВК.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Ксарелто®

Международное непатентованное название: ривароксабан.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами - клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбозии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбозии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбозии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апикабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку;

Дополнительно для таблеток 10 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью;

Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе);
- При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
- При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;
- У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы

(например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг: Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения.

Дополнительно для таблеток 10 мг: У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 31.10.2017; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 31.10.2017; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия.

Производитель: Байер АГ, Германия (для таблеток 2,5 мг); Байер АГ, Германия или Байер Хелскэр Мануфэкчуриг С.р.Л., Италия (для таблеток 10/15/20 мг).

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Если Вы хотите сообщить о нежелательной реакции, возникшей при применении Ксарелто® (ривароксабан), пожалуйста, передайте информацию своему лечащему врачу, в уполномоченный орган Российской Федерации или в АО «БАЙЕР»: +7 495 231 1200 (с 8:00 до 19:00 по московскому времени с понедельника по пятницу).



АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.
www.pharma.bayer.ru

L.RU/MA.01.2018.0689



Руководство по практическому применению препарата Ксарелто®

<p>Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения¹</p>	 <p>20 мг 1 р/сут</p> <p>При клиренсе креатинина >49 мл/мин Принимать во время еды</p> <p>или</p> <p>15 мг 1 р/сут</p> <p>При клиренсе креатинина 15–49 мл/мин* Принимать во время еды</p>
<p>Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА¹</p>	 <p>15 мг 2 р/сут</p> <p>с 1-го по 21-й день При клиренсе креатинина >15 мл/мин* Принимать во время еды</p>  <p>20 мг 1 р/сут</p> <p>с 22-го дня При клиренсе креатинина >15 мл/мин* Принимать во время еды</p>
<p>Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях²</p>	 <p>10 мг 1 р/сут</p> <p>При клиренсе креатинина >15 мл/мин* Принимать внутрь независимо от приема пищи</p> <p>Начальную дозу следует принять через 6–10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза</p>
<p>Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома^{**},³</p>	 <p>2,5 мг 2 р/сут</p> <p>При клиренсе креатинина >15 мл/мин* Принимать внутрь независимо от приема пищи</p> <p>Лечение препаратом Ксарелто® 2,5 мг следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации)*</p>

*Ксарелто® противопоказан пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин; следует использовать с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин.

**ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином.

³Лечение препаратом Ксарелто® следует начинать минимум через 24 часа после госпитализации. Прием препарата Ксарелто® 2,5 мг следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

Материал подготовлен в рамках мер по минимизации рисков и не является рекламным материалом

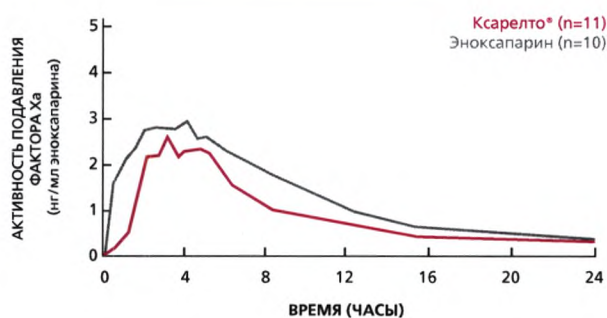
Ксарелто® ... особенности действия

Ксарелто® – пероральный ингибитор фактора Ха, который обладает высокой биодоступностью¹⁻³

Характеристика	
Прием	Пероральный ¹
Биодоступность	80–100% ¹ : для 2,5 и 10 мг вне зависимости от приема пищи ¹ 15 и 20 мг при приеме с пищей
Период полувыведения	5–9 ч для молодых пациентов ¹ 11–13 ч для пожилых пациентов ¹
Время достижения максимальной концентрации в плазме	Через 2–4 часа ¹
Почечная экскреция	~33% ¹

По скорости наступления антикоагулянтного эффекта Ксарелто® сопоставим с эноксапарином⁴

- ◆ Ксарелто® достигает пика анти-Ха активности в течение 2–4 часов



Анти-Ха-активность при монотерапии Ксарелто® в дозе 10 мг перорально, эноксапарин в дозе 40 мг подкожно, у здоровых мужчин (n=10–11).

Большие ортопедические операции

Показание²

- ◆ Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.

Схема применения:²



1 таблетка 10 мг 1 раз в день
вне зависимости от приема пищи
через 6–10 часов после операции

КСАРЕЛТО

Продолжительность терапии:

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

Показания

Согласно Российским Клиническим рекомендациям и рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей тромбопрофилактику после больших ортопедических операций предпочтительнее продолжить до 35 дней⁵

Важные замечания²

- ◆ Ксарелто® 10 мг не назначается до операции.
- ◆ Ксарелто® 10 мг назначается через 6–10 часов после операции по достижении гемостаза.
- ◆ Не начинайте терапию Ксарелто® 10 мг раньше чем через 6 часов после операции.
- ◆ Ксарелто® 10 мг применяется с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина <30–15 мл/мин. Использование Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин

ВТЭ – венозные тромбоземболии.

Фибрилляция предсердий

Показание¹

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

Схема применения:¹



1 таблетка 20 мг 1 раз в день
во время приема пищи

КСАРЕЛТО[®]

У пациентов с нарушением функции почек¹

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза
30–49 мл/мин	15 мг 1 раз в сутки
15–29 мл/мин	15 мг 1 раз в сутки, с осторожностью
<15 мл/мин	Не рекомендуется

Важные замечания¹

- ◆ Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста и веса пациента.

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии

Показание¹

- ◆ Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Схема применения:¹



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

У пациентов с нарушением функции почек¹

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза	
	Первые 3 недели	После 3 недель
30–49 мл/мин	15 мг 2 р/сутки	20 мг 1 р/сутки
15–29 мл/мин	15 мг 2 р/сутки, с осторожностью	20 мг 1 р/сутки, с осторожностью
<15 мл/мин	Не рекомендуется	Не рекомендуется

Важные замечания¹

- ◆ Длительность терапии определяется индивидуально у каждого пациента после тщательного сопоставления пользы лечения и риска кровотечения.
- ◆ Ксарелто® не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной ТЭЛА, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболитика или тромбэктомии.

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Острый коронарный синдром

Показание³

- ◆ Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома^{*,3}

Схема применения:³



1 таблетка 2,5 мг 2 раза в день

в комбинации со стандартной антиагрегантной терапией (АСК или АСК + тиенопиридин: клопидогрел или тиклопидин), вне зависимости от приема пищи

КСАРЕЛТО®

Продолжительность лечения 12–24 месяца

Важные замечания³

- ◆ Лечение Ксарелто® в дозе 2,5 мг следует начинать как можно раньше после стабилизации состояния пациента в ходе текущего ОКС:
 - минимум через 24 часа после госпитализации,
 - когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.
- ◆ Лечение Ксарелто® 2,5 мг 2 раза в сутки рекомендуется проводить на протяжении 12 месяцев. Решение о продлении лечения более 12 месяцев следует принимать на индивидуальной основе³.
- ◆ Ксарелто® 2,5 мг применяется с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина <30–15 мл/мин. Использование Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.
- ◆ Применение Ксарелто® для профилактики смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда изучалось у пациентов с синусовым ритмом после ОКС.
- ◆ Профиль эффективности и безопасности Ксарелто® 2,5 мг был доказан в исследовании в комбинации со стандартной антитромбоцитарной терапией (только АСК или АСК + клопидогрел или тиклопидин). Комбинация Ксарелто® 2,5 мг с другими антиагрегантами не была изучена и не рекомендуется.

^{*}ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином.

³ Опыт применения препарата до 24 месяцев ограничен.

Острый коронарный синдром

Пациенты, подходящие для лечения Ксарелто® 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации со стандартной антиагрегантной терапией³:

- ◆ Пациенты после перенесенного ОКС с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров
- ◆ Пациенты без показаний к применению более высоких доз антикоагулянтов.

Исключая пациентов, имеющих:

- ◆ Активное клинически значимое кровотечение.
- ◆ Текущие или недавно перенесенные состояния со значительным риском большого кровотечения (гастроинтестинальное кровотечение, интракраниальное кровотечение и др.).
- ◆ Сопутствующая терапия другими антикоагулянтами.
- ◆ Инсульт или ТИА в анамнезе.
- ◆ Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, в том числе цирроз печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью.
- ◆ Повышенную чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке.
- ◆ Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию (в связи с наличием в составе лактозы).
- ◆ Беременность и период грудного вскармливания.
- ◆ Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены).
- ◆ Почечную недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют).

Ксарелто® 2,5 мг следует использовать с осторожностью у пациентов:

- ◆ С предполагаемым повышенным риском кровотечений, например:
 - Клиренс креатинина 15–29 мл/мин.
 - Наличие других факторов риска кровотечений.

ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Тактика в особых ситуациях

Периоперационное ведение пациентов, получающих Ксарелто®^{1,2}



- ◆ Ксарелто® 2,5 мг должен быть отменен как минимум за 12 часов до хирургического вмешательства.³
- ◆ Если вмешательство не может быть отложено, следует сопоставить повышенный риск кровотечения и необходимость неотложного выполнения вмешательства.

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов (например, НМГ) на Ксарелто® 10 мг после больших ортопедических операций на нижних конечностях²



НМГ – низкомолекулярные гепарины.

Определение параметров коагуляции на фоне терапии Ксарелто®

В период лечения Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется^{1,2}.

Коагуляционный тест	Применение теста
МНО (международное нормализованное отношение)	Не может применяться для ривароксабана, т.к. МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина (варфарина)
Протромбиновое время	Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время. Увеличение протромбинового времени может свидетельствовать о наличии ривароксабана в плазме
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест	Не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана
Анти-фактор Ха (калиброванный количественный тест)	Тест может применяться для измерения концентрации ривароксабана, если для этого есть клиническое обоснование

Ответственное использование

Перевод пациентов с одного антикоагулянта на другой⁸

Перевод пациентов на Ксарелто® с других НОАК



Ксарелто® можно принимать вместо следующей дозы препарата, относящегося к группе НОАК. Если ожидается повышение концентрации НОАК в плазме (например, у пациента с нарушенной функцией почек), прием Ксарелто® может быть на время отложен.

Перевод пациентов с Ксарелто® на другие НОАК

Терапию препаратом, относящимся к группе НОАК, можно начинать вместо следующей дозы Ксарелто®. Если ожидается повышенная концентрация ривароксабана в плазме (например у пациента с нарушенной функцией почек), прием НОАК может быть на время отложен.

Схема перехода с варфарина на Ксарелто®¹



- ◆ При профилактике инсульта и системной тромбоемболии следует прекратить лечение варфарином и начать лечение Ксарелто® при величине МНО $\leq 3,0$.
- ◆ При ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение варфарином и начать лечение Ксарелто® при величине МНО $\leq 2,5$.

НОАК – новые оральные антикоагулянты.

-
- ◆ При переходе пациентов с варфарина на Ксарелто®, после приема Ксарелто® значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ксарелто® и поэтому не должно использоваться с этой целью.

Схема перехода с Ксарелто® на варфарин¹

- ◆ Очень важно обеспечить адекватную антикоагуляцию и при этом минимизировать риск кровотечения при переходе с одного препарата на другой.
- ◆ При переходе с Ксарелто® на варфарин пациентам следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$.
- ◆ В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная доза варфарина с последующим подбором дозы в зависимости от величины МНО.
- ◆ Во время одновременного применения Ксарелто® и варфарина МНО должно определяться не ранее чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы Ксарелто®.
- ◆ После прекращения применения Ксарелто® значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы.

Перевод пациентов с инъекционных антикоагулянтов на Ксарелто®^{1,2}

- ◆ В случае, если терапия была начата с использованием парентеральных антикоагулянтов, то в дальнейшем возможен переход на Ксарелто®
- ◆ Применение Ксарелто® следует начинать за 0–2 часа до времени следующего планового парентерального введения антикоагулянта (например, НМГ) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, НФГ).

Перевод пациентов, получающих лечение в связи с ТГВ или ТЭЛА или с целью профилактики рецидива ТГВ или ТЭЛА



Если пропущена таблетка Ксарелто®

Ксарелто® 10/15/20 мг 1 таблетка 1 раз в день^{1,2}



- ◆ Если пациент пропустил прием очередной дозы, то необходимо немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием в соответствии с рекомендованным режимом.
- ◆ Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Ксарелто® 15 мг 1 таблетка 2 раза в день¹



- ◆ Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг 2 раза в день во время лечения ТГВ и ТЭЛА, то пациент должен немедленно принять Ксарелто® для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, 2 таблетки 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Ксарелто® 2,5 мг 1 таблетка 2 раза в день³



- ◆ Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен продолжить регулярный прием в соответствии с рекомендованным режимом.
- ◆ Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Ответственное использование

Лекарственные взаимодействия¹⁻³

При применении Ксарелто®, как и других прямых антикоагулянтов, метаболизм которых осуществляется посредством системы цитохрома P450, следует особо уделять внимание возможности совместного применения с мощными ингибиторами или индукторами CYP3A4 и P-гликопротеина.

Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, так как это может привести к повышению концентрации препарата в плазме и, как следствие, к повышению риска развития кровотечения.

Совместное применение Ксарелто® и индукторов CYP3A4 и P-гликопротеина приводит к снижению концентрации ривароксабана и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов, что может снизить эффективность проводимой терапии.

Основные лекарственные взаимодействия¹

Лекарственные препараты	Совместное применение с Ксарелто®
Дигоксин	✓
Флуконазол, аторвастатин, кларитромицин	✓
Антациды (алюминия или магния гидроксид), омепразол, антагонисты H ₂ -рецепторов, ранитидин	✓
НПВП, ингибиторы агрегации тромбоцитов или другие антитромботические препараты	≈
Рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, зверобой	≈
Эритромицин	≈
Ингибиторы CYP3A4 / азоловые противогрибковые средства: кетоконазол, интраконазол	✗

Концентрация ривароксабана в плазме	Комментарии
↔	Комбинация возможна без ограничений
↔	Комбинация возможна без ограничений
↔	Комбинация возможна без ограничений
↔	С осторожностью
↓	Сильные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью
↑	С осторожностью у пациентов с нарушением функции почек
↑	Повышение концентрации ривароксабана в плазме, совместное применение противопоказано

Ответственное использование

Тактика при кровотечениях

Тактика лечения зависит от степени тяжести кровотечения^{1,7,8}

Малые кровотечения

Отложить следующую дозу или прекратить прием Ксарелто®

Большие кровотечения

Поддерживающая терапия:

- Локальная компрессия;
- Возможность хирургического гемостаза;
- Гемодинамическая поддержка;
- Трансфузия свежзамороженной плазмы;
- Гемостатические препараты.

Жизнеугрожающее кровотечение

Возможно назначение специфических прокоагулянтов, например концентрата протромбинового комплекса, концентрата активированного протромбинового комплекса или рекомбинантного фактора VIIa (rFVIIa).

Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто®, очень ограничен.

Основные противопоказания к применению Ксарелто®1-3

- ◆ Детский и подростковый возраст до 18 лет.
- ◆ Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений.
- ◆ Беременность и период грудного вскармливания.
- ◆ Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами.
- ◆ Клинически значимые активные кровотечения.
- ◆ Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке.
- ◆ Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция.
- ◆ Почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют).
- ◆ Дополнительно для таблеток 2,5 мг:
 - лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.
- ◆ Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:
 - повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

Антидот

Новые оральные антикоагулянты (НОАК) имеют преимущество короткого периода полувыведения по сравнению с АВК⁹⁻¹¹. В случае развития кровотечений на НОАК в большинстве случаев для остановки достаточно отменить препарат и при необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия, хирургический гемостаз, инфузионная терапия^{1-3,12-14}. В редких случаях развития жизнеугрожающего кровотечения приоритетным является спасение пациента с немедленным применением универсальной стратегии остановки кровотечения и неспецифических средств восстановления гемостаза, например протромбинового комплекса¹³. Более направленные вмешательства, включая специфический антидот, могут рассматриваться как дополнительная опция.

В настоящее время специфические средства восстановления гемостаза для новых оральных антикоагулянтов находятся на разных этапах исследования и не зарегистрированы для медицинского применения в России¹⁵.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 17.10.2017.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 10 мг ЛСР-009820/09 от 31.10.2017.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 2,5 мг ЛП-002318 от 31.10.2017.
4. Kubitza D. et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2013; 2(3): 270–277.
5. ACCP 9, CHEST 2012;141 (2) (Suppl): 78–478.
6. Limone B.L. et al. Timing of Recurrent Venous Thromboembolism Early After the Index Event: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, Thromb Res (2013).
7. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962.
8. Heidbuchel H. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015 Oct; 17(10): 1467–507.
9. Kubitza D et al, Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 412–421.
10. Kubitza D et al, Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 873–880.
11. Kubitza D et al, Curr Med Res Opin 2008; 24: 2757–2765.
12. Beyer-Westendorf J et al, Blood 2014; 124: 955–962.
13. Heidbuchel H et al, Europace 2013; 15: 625–651.
14. Piccini JP et al, Eur Heart J 2014; 35: 1873–1880.
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?ond=reversal+agent&term=&cntry1=&state1=&Search=Search#wrapper>.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Ксарелто®

Международное непатентованное название: ривароксабан.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридином - клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбоземии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбоземии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоземии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин), сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, **Дополнительно для таблеток 10 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностика или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочного кровотечения в анамнезе);
 - При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
 - При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;
 - У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);
 - У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.
- Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационное и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 31.10.2017; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 31.10.2017; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер АГ, Германия (для таблеток 2,5 мг); Байер АГ, Германия или Байер Хелсхр Мануфакчуринг С.р.Л., Италия (для таблеток 10/15/20 мг).

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Если Вы хотите сообщить о нежелательной реакции, возникшей при применении Ксарелто® (ривароксабан), пожалуйста, передайте информацию своему лечащему врачу, в уполномоченный орган Российской Федерации или в АО «БАЙЕР»: +7 495 231 1200 (с 8:00 до 19:00 по московскому времени с понедельника по пятницу).



АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.
www.pharma.bayer.ru

L.RU.MKT.01.2018.0668