**Состав**

*действующее вещество*: ривароксабан;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 20 мг ривароксабана;

*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза 5 ср, гипромеллоза 15 ср, лактоза, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, макрогол 3350, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172).

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства*: таблетки, покрытые оболочкой 20 мг: круглые двояковыпуклые коричнево-красного цвета с треугольником и цифрой 20 с одной стороны и крестообразным надписью BAYER - с другой.

**Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Код АТХ В01А F01.

**Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Ривароксабан - высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, имеет достаточно высокую биодоступность при пероральном применении. Блокировка активности фактора Ха прерывает внутренней и внешней пути коагуляционного каскада, и, как следствие, подавляется формирование тромбина и образования тромба. Ривароксабан непосредственно не угнетает активность тромбина (активированного фактора II) и не влияет на тромбоциты.

*Фармакодинамические эффекты*

При применении у людей отмечено дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. При использовании теста Neoplastin ривароксабан обнаруживает

дозозависимый влияние на протромбиновое время, достоверно коррелирует с концентрациями в плазме крови (r = 0,98). При использовании других тестов/наборов результаты будут другими. Показания прибора стоит снимать в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и провалидоване только для кумаринов и его нельзя применять для других антикоагулянтов.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения ТГВ (тромбоза глубоких вен), ТЭЛА (тромбоэмболии легочной артерии) и профилактики рецидивов ТГВ и тела, 5/95-процентили для протромбина (Neoplastin) через 2-4 часа после приема таблетки (то есть при достижения максимального эффекта) колеблются от 17 до 32 с для таблеток по 15 мг 2 раза в сутки или от 15 до 30 с - для таблеток по 20 мг 1 раз в сутки соответственно. При минимальной концентрации ривароксабана (через 8-16 часов после приема таблетки) 5/95 процентилей на фоне дозы 15 мг ривароксабана дважды в сутки колеблются от 14 до 24 сек, а для дозы 20 мг ривароксабана раз в сутки (через 18-30 часов после приема таблетки) - от 13 до 20 с.

У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которые получают ривароксабан для профилактики инсульта и системной эмболии, 5/95-процентили для протромбина (*Neoplastin*) через 1-4 часа после приема таблетки (то есть при достижении максимального эффекта) колеблются от 14 до 40 с в пациентов, получавших 20 мг 1 раз в сутки, или от 10 до 50 с у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести, получавших 15 мг 1 раз в сутки. При минимальной концентрации (через 16-36 часов после приема таблетки) 5/95 процентилей у пациентов, получающих препарат в дозе 20 мг 1 раз в сутки, колеблются от 12 до 26 с, у больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести, которые получают лекарственное средство в дозе 15 мг 1 раз в сутки - от 12 до 26 с.

В ходе клинико-фармакологического исследования по изучению подавления фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев (n = 22) проводилась оценка влияния одноразовых доз (50 МЕ/кг) концентратов протромбинового комплекса (PCC) двух различных типов: PCC с 3 факторов (факторы ИИ, IX и X) и PCC с 4 факторов (факторы ИИ, VII, IX и X).

При применении PCC с 3 факторов наблюдалось снижение средних значений ПЧ (ПВ) (Neoplastin) примерно на 1,0 с за 30 минут, а на фоне PCC с 4 факторов следующие значения снизились на около 3,5 с. Зато PCC с 3 факторов имел мощный и быстрый общее воздействие на подавление изменений в образовании эндогенного тромбина, чем PCC с 4 факторов (см. Раздел «Передозировка»).

Также ривароксабан дозозависимо повышает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако в случае клинической необходимости уровень ривароксабана может быть измерен с помощью калиброванных количественных тестов на антифактора Ха (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Клиническая эффективность и безопасность*

*Профилактика инсульта и системной эмболии при неклапанной фибрилляции предсердий*

Клиническая программа исследований лекарственного средства Ксарелто® была разработана с целью демонстрации эффективности применения Ксарелто® для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

В базовом двойном слепом исследовании ROCKET AF приняли участие 14 264 пациентов, часть из которых получала Ксарелто® в дозе 20 мг 1 раз в сутки (пациенты с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин - 15 мг один раз в сутки), другая часть - варфарин с титрованием до целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,5 (терапевтический диапазон 2,0-3,0).

Средняя продолжительность лечения составила 19 месяцев, а самая длинная продолжительность лечения - до 41 месяца. 34,9% пациентов получали сопутствующую терапию ацетилсалициловой кислотой и 11,4% принимали антиаритмические средства III класса, в том числе амиодарон.

Ксарелто® не уступает варфарина по эффективности в первичной совокупной конечной точке (инсульт и системная эмболия за пределами центральной нервной системы). Среди пациентов, получавших лечение по протоколу в период приема препаратов, 188 первичных случаев инсульта и системной эмболии (1,71% в год) развились на ривароксабана и 241 (2,16% в год) - на варфарин (отношение рисков (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ), 0,66-0,96; p <0,001 по показателю "не уступает").

Среди всех пациентов первичные явления определялись в 269 пациентов, принимавших ривароксабан (2,12% в год), и 306 пациентов, принимавших варфарин (2,42% в год) (ВР 0,88; 95% ДИ, 0,74 -1,03; p <0,001 по показателю "не уступает"; p = 0,117 по показателю «превосходит»). Результаты по вторичным конечным точкам, которые исследовались в иерархическом порядке при ИВС

анализа приведены в таблице 1.

Среди пациентов из группы, лечилась варфарином, показатель МНО находился в пределах терапевтического диапазона (2,0 - 3,0) в среднем 55% времени (медиана 58%; интерквартильний диапазон: от 43 до 71). Эффективность ривароксабана не отличалась в зависимости от показателя периода в терапевтическом диапазоне в центре (время поддержания целевого диапазона значений МНО 2,0-3,0) в квартилях одинакового размера (P = 0,74 для взаимодействия). В пределах самого квартилей соответствии со значениями в центре, отношение рисков для ривароксабана по сравнению с варфарином составил 0,74 (95% ДИ; 0,49-1,12).

Частота событий основного показателя безопасности (массивные и немассивная клинически значимые кровотечения) была сходной в обеих группах лечения (см. Таблицу 2).

Таблица 1. Показатели эффективности по результатам исследования фазы ИИИ ROCKET AF

| **Популяция исследования** | **Анализ эффективности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, в зависимости от назначенного лечения** | | |
|---|---|---|---|
| Терапевтическая доза | Ксарелто 20 мг 1 раз в сутки (для пациентов с умеренной почечной недостаточностью - 15 мг 1 раз в сутки)<br><br>Частота событий (на 100 пациенто-лет) | Варфарин, титрованный к целевому значению МНО 2,5 (терапевтический диапазон 2,0-3,0)<br><br>Частота событий (на 100 пациенто-лет) | Отношение рисков (95% ДИ) p-значение, анализ по показателю «превосходит» |
| Инсульт и системная эмболия за пределами ЦНС | 269 (2,12) | 306 (2,42) | 0,88<br><br>(0,74–1,03)<br><br>0,117 |

| **Популяция исследования** | **Анализ эффективности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, в зависимости от назначенного лечения** | | |
|---|---|---|---|
| Инсульт, системная эмболия за пределами ЦНС и смерть от сосудистых заболеваний | 572 (4,51) | 609 (4,81) | 0,94<br>(0,84–1,05)<br>0,265 |
| Инсульт, системная эмболия за пределами ЦНС, смерть<br>от сосудистых заболеваний и инфаркт миокарда | 659 (5,24) | 709 (5,65) | 0,93<br>(0,83–1,03)<br>0,158 |
| Инсульт | 253 (1,99) | 281 (2,22) | 0,90<br>(0,76–1,07)<br>0,221 |
| Системная эмболия за пределами ЦНС | 20 (0,16) | 27 (0,21) | 0,74<br>(0,42–1,32)<br>0,308 |
| Инфаркт миокарда | 130 (1,02) | 142 (1,11) | 0,91<br>(0,72–1,16)<br>0,464 |

a) Популяция по изучению безопасности (во время лечения).

* Условно значимое явление.

Дополнительно к исследованию ИИИ фазы ROCKET AF было проведено

проспективное неконтролируемое послерегистрационного неинтервенционное открытое когортное исследование (XANTUS) с централизованной оценкой конечных точек, включая тромбоэмболические явления и серьезные кровотечения.

Для изучения клинической практики предупреждения инсульта и системной эмболии за пределами центральной нервной системы (ЦНС) в исследование были включены 6785 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

В исследовании XANTUS средний балл по шкале оценки риска инсульта (CHADS2) составил 2,0, средний балл по шкале оценки риска кровотечений (HAS-BLED) также составил 2,0, тогда как в исследовании ROCKET AF средние баллы по CHADS2 и HAS-BLED составляли соответственно 3,5 и 2,8. Серьезные кровотечения в исследовании XANTUS наблюдались в 2,1 случая на 100 пациенто-лет.

Летальные кровотечения наблюдались у 0,2 случая на 100 пациенто-лет и внутричерепные кровотечения - в 0,4 случая на 100 пациенто-лет. Инсульт или системная эмболия (ЦНС) была зафиксирована в 0,8 случая на 100 пациенто-лет. Такие наблюдения в клинической практике соответствуют установленному профилю безопасности для данного показания.

*Пациенты, которые проходят процедуру кардиоверсии*

Проводилось проспективное рандомизированное открытое многоцентровое поисковое исследование с маскировкой критериев оценки (X-VERT), в котором приняли участие 1504 пациента (ранее лечились пероральными антикоагулянтами или не получали в прошлом такой терапии) с неклапанной фибрилляцией предсердий и запланированной процедурой кардиоверсии, в котором сравнивалась эффективность ривароксабана и скорректированной дозы антагониста витамина K (рандомизация в соотношении 2:1) для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

Применялась кардиоверсия под контролем черезпищеводной эхокардиографии (ЧСЕхо-КГ) (1-5 дней предыдущего лечения) или традиционная кардиоверсия (минимум три недели предыдущего лечения). Наступление первичной конечной точки эффективности (комбинация инсульта, транзиторной ишемической атаки, системной эмболии за пределами ЦНС, инфаркта миокарда и смерти от

сердечно-сосудистой патологии) отмечалось у 5 (0,5%) пациентов из группы, получавшей ривароксабан (n = 978) и у 5 (1,0%) пациентов из группы, лечилась антагонистом витамина K (n = 492; относительный риск 0,50; 95% ДИ 0,15-1,73; модифицированная популяция пациентов, которым было назначено лечение)

Явления первичной точки безопасности (массивные кровотечения) наблюдались у 6 (0,6%) и 4 (0,8%) пациентов, соответственно, в группах лечения ривароксабаном (n = 988) и антагонистом витамина K (n = 499) (относительный риск 0,76; 95% ДИ 0,21-2,67; выборка для оценки безопасности). В этом поисковом исследовании при проведении кардиоверсии эффективность и безопасность оказались сопоставимыми в группах лечения ривароксабаном и антагонистами витамина K.

*Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших перкутанное коронарное вмешательство (ПКВ) с установкой стента*

Было проведено рандомизированное открытое мультицентровые исследования (PIONEER AF-PCI) с участием 2124 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ПКВ с установкой стента при первичном атеросклеротическом заболевании, с целью сравнения безопасности применения двух режимов ривароксабана и одного режима АВК. Пациенты были рандомизированы разделены на группы по режимам терапии в соотношении 1:1:1 с общей продолжительностью терапии 12 месяцев. Пациенты с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе исключались из исследования.

Группа 1 применяла ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сутки (10 мг 1 раз в сутки для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) в сочетании с ингибитором рецепторов P2Y12. Группа 2 применяла ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с Патти [двойная антитромбоцитарная терапия, например клопидогрел в дозе 75 мг (или альтернативный ингибитор рецепторов P2Y12) с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты (АСК)] в течение 1 или 6, или 12 месяцев с последующим применением ривароксабана 15 мг (или 10 мг для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл / мин) 1 раз в сутки в комбинации с низкой дозой АСК. Группа 3 применяла индивидуально подобранную дозу АВК в комбинации с Патти течение 1 или 6, или 12 месяцев с последующим применением индивидуально подобранной дозы АВК в комбинации с низкой дозой АСК.

Первичная конечная точка безопасности - клинически значимая кровотечение наблюдалась в 109 (15,7%), 117 (16,6%) и 167 (24,0%) пациентов соответственно в группе 1, группе 2 и группе 3 (ВР 0,59; 95% ДИ 0,47-0,76; p <0,001 и ВР 0,63; 95% ДИ 0,50-0,80; p <0,001 соответственно). Вторичная конечная точка (комбинация сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта) наблюдалась у 41 пациента (5,9%), 36 (5,1%) и 36 (5,2%) в группе 1, группе 2 и группе 3 соответственно. Каждый из режимов применения ривароксабана ассоциировался со значительным снижением риска клинически значимых кровотечений по сравнению с режимом АВК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ПКВ с установкой стента.

Основной целью исследования PIONEER AF-PCI была оценка безопасности. Данные по эффективности (включая тромбоэмболические явления) для этой популяции ограничены.

*Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА*

Программа клинических исследований Ксарелто® была разработана с целью демонстрации эффективности Ксарелто® в качестве лекарственного средства для первичной и длительной терапии острого ТГВ и ТЭЛА и предупреждения их рецидивов.

В ходе четырех рандомизированных контролируемых клинических исследований фазы ИИИ было изучено более 12800 пациентов (исследование EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension и EINSTEIN CHOICE) и дополнительно проведено сводный анализ по заданным параметрам исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE. Длительность комплексного лечения во всех исследованиях составляла максимум 21 месяц.

В исследовании EINSTEIN DVT изучались 3449 пациентов с острым ТГВ с целью лечения ТГВ и предупреждения повторного развития ТГВ и ТЭЛА (пациенты с клиническими проявлениями ТЭЛА не включались в это исследование). Продолжительность лечения составляла 3, 6 и 12 месяцев, в зависимости от клинической оценки врача.

В течение первых 3 недель терапии для лечения ТГВ применялся ривароксабан в дозе 15 мг два раза в сутки. По истечении этого периода пациенты получали

ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

В исследовании EINSTEIN PE изучались 4832 пациенты с острой ТЭЛА с целью лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла 3, 6 и 12 месяцев, в зависимости от клинической оценки врача.
В качестве первичной терапии острой ТЭЛА применяли ривароксабан в дозе 15 мг два раза в сутки в течение трех недель. Далее лечение продолжалось ривароксабаном в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

В обоих исследованиях, EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE, сравнительные режимы лечения состояли из терапии эноксапарином в течение не менее 5 дней в комбинации с антагонистом витамина К до достижения терапевтического диапазона ПЧ/МНО (≥ 2,0). Далее лечение продолжалось антагонистом витамина К в дозе, необходимой для поддержания значения ПЧ/МНО в пределах терапевтического диапазона 2,0-3,0.

В исследовании EINSTEIN Extension изучались 1197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА с целью профилактики повторного возникновения ТГВ и ТЭЛА.
Продолжительность лечения дополнительно составляла 6 или 12 месяцев у пациентов, завершивших 6 или 12-месячный курс терапии венозной тромбоэмболии, в зависимости от клинической оценки врача. Ксарелто в дозе 20 мг 1 раз в сутки сравнивался с плацебо.

В исследованиях EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE и EINSTEIN Extension применяли одинаковые предварительно определены первичные и вторичные показатели эффективности. Первичным показателем эффективности были рецидивы ВТЭ (венозной тромбоэмболии), с клиническими проявлениями определены как совокупность повторного ТГВ или летальной или нелетального ТЭЛА.

Вторичный показатель эффективности определялся как совокупность рецидивов ТГВ, нелетального ТЭЛА и летальных исходов по всем причинам.

В исследовании EINSTEIN CHOICE изучались 3396 пациентов с подтвержденным рецидивирующим ТГВ и/или ТЭЛА с целью профилактики летальной ТЭЛА или нелетального симптомного повторного возникновения ТГВ или ТЭЛА, которые завершили курс антикоагулянтной терапии длительностью 6-12 месяцев.

Пациенты с показанием для длительной антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах были исключены из исследования. Продолжительность лечения составляла до 12 месяцев в зависимости от индивидуальной дать рандомизации (медиана: 351 день).

Лекарственное средство Ксарелто в дозе 20 мг 1 раз в сутки и в дозе 10 мг 1 раз в сутки сравнивали с 100 мг ацетилсалициловой кислоты 1 раз в сутки.

Первичным показателем эффективности был симптоматическая рецидив ВТЭ, определен как совокупность повторного ТГВ или летальной или нелетальной ТЭЛА.

В исследовании EINSTEIN DVT (см. Таблицу 3) ривароксабан продемонстрировал не меньшую эффективность, чем эноксапарин/антагонист витамина К по первоначальному показателем эффективности (p <0,0001) (по показателю «не уступает»); соотношение рисков: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (по показателю «превосходит»).

Соотношение рисков по предварительно заданной чистой клинической пользой (первичный показатель эффективности плюс массивные кровотечения) составило 0,67 [(95% ДИ: 0,47-0,95), номинальное значение p = 0,024] в пользу ривароксабана. Значение МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем 60,3% времени при средней продолжительности лечения 189 дней и 55,4%, 60,1% и 62,8% времени в группах с запланированной продолжительностью лечения 3, 6 и 12 месяцев соответственно.

В группе, где применялся эноксапарином/антагонистом витамина К, не отмечено четкой зависимости между уровнем среднего периода в терапевтическом диапазоне (ПТД) в центре (время поддержания целевого диапазона значений МНО 2,0-3,0) в терцили одинакового размера и частотой рецидивов ВТЭ (p = 0,932 для взаимодействия). В пределах самого терцили в соответствии с центра соотношение рисков в случае приема ривароксабана по сравнению с варфарином составил 0,69 (95% ДИ: 0,35-1,35).

Частота возникновения явлений основного показателя безопасности (массивные или клинически значимые немассивная кровотечения) и вторичного показателя безопасности (массивные кровотечения) была одинаковой в обеих терапевтических группах.

Таблица 3. Показатели эффективности и безопасности по данным исследования фазы ИИИ EINSTEIN DVT

| Популяция исследования | 3449 пациентов с рецидивирующим острым тромбозом глубоких вен | |
|---|---|---|
| Терапевтические дозы и продолжительность | Ксарелто<br>3, 6 або 12 месяцей<br>N = 1 731 | Эноксапарин/антагонист витамина Kb<br>3, 6 або 12 месяцей<br>N = 1 718 |
| Симптоматическая рецидивирующая ВТЕ* | 36<br>(2,1 %) | 51<br>(3,0 %) |
| Симптоматическая рецидивирующая ТЕЛА | 20<br>(1,2 %) | 18<br>(1,0 %) |
| Симптоматический рецидивирующий ТГВ | 14<br>(0,8 %) | 28<br>(1,6 %) |
| Симптоматические ТЕЛА и ТГВ | 1<br>(0,1 %) | 0 |
| Летальная ТЕЛА/смертельные случаи, когда наличие ТЕЛА нельзя исключить | 4<br>(0,2 %) | 6<br>(0,3 %) |
| Массивная или клинически значимая немассивная кровотечение | 139<br>(8,1 %) | 138<br>(8,1 %) |

| | | |
|---|---|---|
| Массивные кровотечения | 14<br><br>(0,8 %) | 20<br><br>(1,2 %) |

a Ривароксабан 15 мг дважды в сутки в течение 3 недель с последующим применением дозы 20 мг один раз в сутки.

b Эноксапарин не менее 5 дней, затем - антагонист витамина К, применение которого начинается в период приема эноксапарина.
* P <0,0001 (не менее эффективность по предварительно определенным соотношением рисков 2,0) соотношение рисков: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 ( "превосходит").

В исследовании EINSTEIN PE (см. Таблицу 4) ривароксабан продемонстрировал не меньшую эффективность, чем эноксапарин/антагонист витамина К по первоначальному показателю эффективности (P = 0,0026 (показатель "не уступает"), соотношение рисков: 1,123 (0,749-1,684)). Соотношение рисков по предварительно заданной чистой клинической пользой (первичный показатель эффективности плюс массивные кровотечения) составило 0,849 [(95% ДИ: 0,633-1,139), номинальное значение p = 0,0275].

Значение МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем 63% времени при средней продолжительности лечения 215 дней и 57%, 62% и 65% времени в группах с запланированной продолжительностью лечения 3, 6 и 12 месяцев соответственно. В группе, где применялся эноксапарином/антагонистом витамина К, не отмечено четкой зависимости между уровнем среднего ПТД в центре (время поддержания целевого диапазона значений МНО 2,0-3,0) в терцили одинакового размера и частотой рецидивов ВТЭ (p = 0,082 для взаимодействия ). В пределах самого терцили в соответствии с центра, соотношение рисков в случае приема ривароксабана по сравнению с варфарином составил 0,642 (95% ДИ: 0,277-1,484).

Частота возникновения явлений основного показателя безопасности (массивные или клинически значимые немассивная кровотечения) была несколько ниже в группе, лечилась ривароксабаном (10,3% (249/2412)), чем в группе, получавшей эноксапарин/антагонист витамина К [11,4 % (274/2405)].

Частота явлений вторичного показателя безопасности (массивные кровотечения) была ниже в группе, лечилась ривароксабаном [1,1% (26/2412)], чем в группе

эноксапарина/антагониста витамина К [2,2% (52/2405)] с соотношением рисков 0,493 (95% ДИ: 0,308-0,789).

Таблица 4. Показатели эффективности и безопасности по данным исследования фазы ИИИ EINSTEIN PE

| Популяция исследования | 4 832 пациенты с острой симптомной ТЭЛА | |
|---|---|---|
| Терапевтические дозы и продолжительность | Ксарелто<br>3, 6 или 12 месяцев<br>N = 2419 | Эноксапарин/антагонист витамина Kb<br>3, 6 или 12 месяцев<br>N = 2413 |
| Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ * | 50<br>(2,1 %) | 44<br>(1,8 %) |
| Симптоматическая рецидивирующая ТЭЛА | 23<br>(1,0 %) | 20<br>(0,8 %) |
| Симптоматический рецидивирующий ТГВ | 18<br>(0,7 %) | 17<br>(0,7 %) |
| Симптоматическая ТЭЛА и ТГВ | 0 | 2<br>(<0,1 %) |
| Летальная ТЭЛА/смертельные случаи, когда наличие ТЭЛА нельзя исключить | 11<br>(0,5 %) | 7<br>(0,3 %) |
| Массивная или клинически значимая немассивная кровотечение | 249<br>(10,3 %) | 274<br>(11,4 %) |

| | | |
|---|---|---|
| Массивные кровотечения | 26<br>(1,1 %) | 52<br>(2,2 %) |

a Ривароксабан 15 мг дважды в сутки в течение 3 недель с последующим применением дозы 20 мг один раз в сутки.

b Эноксапарин не менее 5 дней, затем - антагонист витамина K, применение которого начинается в период приема эноксапарина.
* P <0,0026 (не менее эффективность по предварительно определенным соотношением рисков 2,0) соотношение рисков: 1,123 (0,749-1,684).

Было проведено сводный анализ результатов исследований EINSTEIN DVT и PE по существующим параметрам (см. Таблицу 5).

Таблица 5. Показатели эффективности и безопасности по данным сводного анализа результатов исследований фазы ИИИ EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE

| Популяция исследования | 8 281 пациент с острым рецидивирующим ТГВ или ТЭЛА | |
|---|---|---|
| Терапевтические дозы и продолжительность | Ксарелто<br>3, 6 или 12 месяцев<br>N = 4150 | Эноксапарин/антагонист витамина Kb<br>3, 6 или 12 месяцев<br>N = 4131 |
| Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ * | 86<br>(2,1 %) | 95<br>(2,3 %) |
| Симптоматическая рецидивирующая ТЭЛА | 43<br>(1,0 %) | 38<br>(0,9 %) |
| Симптоматическая рецидивирующий ТГВ | 32<br>(0,8 %) | 45<br>(1,1 %) |

| | | |
|---|---|---|
| Симптоматическая ТЭЛА и ТГВ | 1<br>(<0,1 %) | 2<br>(<0,1 %) |
| Летальная ТЭЛА/смертельные случаи, когда наличие ТЭЛА нельзя исключить | 15<br>(0,4 %) | 13<br>(0,3 %) |
| Массивная или клинически значимая немассивная кровотечение | 388<br>(9,4 %) | 412<br>(10,0 %) |
| Массивные кровотечения | 40<br>(1,0 %) | 72<br>(1,7 %) |

a Ривароксабан 15 мг дважды в сутки в течение 3 недель с последующим применением дозы 20 мг один раз в сутки.

b Эноксапарин не менее 5 дней, затем - антагонист витамина К, применение которого начинается в период приема эноксапарина.
* Р <0,0001 (не менее эффективность по предварительно определенным соотношением рисков 1,75) соотношение рисков: 0,886 (0,661-1,186).

Соотношение рисков по предварительно заданной чистой клинической пользой (первичный показатель эффективности плюс массивные кровотечения) по данным сводного анализа составило 0,771 [(95% ДИ: 0,614-0,967), номинальное значение p = 0,0244].

В исследовании EINSTEIN Extension (см. Таблицу 6) ривароксабан продемонстрировал превосходство над плацебо в отношении первичных и вторичных показателей эффективности. Частота явлений главного показателя безопасности (массивные кровотечения) у пациентов, получавших препарат Ксарелто® по 20 мг 1 раз в сутки, была количественно незначительно выше, чем у пациентов, получавших плацебо.

Частота возникновения явлений вторичного показателя безопасности (массивные или клинически значимые немассивная кровотечения) была выше у пациентов, получавших препарат Ксарелто® по 20 мг в сутки, чем у пациентов,

получавших плацебо.

Таблица 6. Показатели эффективности и безопасности по данным исследования фазы ИИИ EINSTEIN Extension

| Популяция исследования | 1197 пациентов, у которых продолжалось лечение или профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии | |
|---|---|---|
| Терапевтические дозы и продолжительность | Ксарелто<br>6 или 12 месяцев<br>N = 602 | Плацебо<br>6 или 12 месяцев<br>N = 594 |
| Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ * | 8<br>(1,3 %) | 42<br>(7,1 %) |
| Симптоматическая рецидивирующая ТЭЛА | 2<br>(0,3 %) | 13<br>(2,2 %) |
| Симптоматический рецидивирующий ТГВ | 5<br>(0,8 %) | 31<br>(5,2 %) |
| Летальная ТЭЛА/Смертельные случаи, когда наличие ТЭЛА нельзя исключить | 1<br>(0,2 %) | 1<br>(0,2 %) |
| Массивные кровотечения | 4<br>(0,7 %) | 0<br>(0,0 %) |
| Клинически значимые немассивная кровотечения | 32<br>(5,4 %) | 7<br>(1,2 %) |

а Ривароксабан 20 мг один раз в сутки.
* P <0,0001 («превосходит»); соотношение рисков: 0,185 (0,087-0,393).

В исследовании EINSTEN CHOICE (см. Таблицу 7) лекарственное средство Ксарелто в дозах 20 мг и 10 мг продемонстрировал превосходство над ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг в отношении первичных и вторичных показателей эффективности. Основной показатель безопасности (массивные кровотечения) был подобный у пациентов, получавших препарат Ксарелто в дозе 20 мг или 10 мг, по сравнению с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг.

Таблица 7. Показатели эффективности и безопасности по данным исследования фазы ИИИ EINSTEIN CHOICE

| Популяция исследования | 3396 пациентов с длительной профилактикой повторного возникновения ТГВ | | |
|---|---|---|---|
| Терапевтические дозы | Ксарелто 20 мг<br>1 раз в сутки<br>N = 1107 | Ксарелто 10 мг<br>1 раз в сутки<br>N = 1127 | АСК 100 мг<br>1 раз в сутки<br>N = 1131 |
| Медиана продолжительности терапии [интерквартильний диапазон] | 349 [189–362] дней | 353 [190–362] дней | 350 [186–362] дней |
| Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ * | 17<br>(1,5 %)* | 13<br>(1,2 %)** | 50<br>(4,4 %) |
| Симптоматическая рецидивирующая ТЭЛА | 6<br>(0,5 %) | 6<br>(0,5 %) | 19<br>(1,7 %) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Симптоматическая рецидивирующий ТГВ | 9 (0,8 %) | 8 (0,7 %) | 30 (2,7 %) |
| Летальная ТЭЛА/смертельные случаи, когда наличие ТЭЛА нельзя исключить | 2 (0,2%) | 0 | 2 (0,2%) |
| Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ, инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия вне ЦНС | 19 (1,7 %) | 18 (1,6 %) | 56 (5,0 %) |
| Массивные кровотечения | 6 (0,5 %) | 5 (0,4 %) | 3 (0,3 %) |
| Клинически значимые немассивные кровотечения | 30 (2,7) | 22 (2,0) | 20 (1,8) |
| Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ или массивное кровотечение (чистая клиническая польза) | 23 (2,1 %)+ | 17 (1,5 %)++ | 53 (4,7 %) |

* P <0,0001 («превосходит») Ксарелто 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с АСК 100 мг 1 раз в сутки соотношение рисков = 0,34 (0,20-0,59).

** p <0,0001 («превосходит») Ксарелто 10 мг 1 раз в сутки по сравнению с АСК 100 мг 1 раз в сутки соотношение рисков = 0,26 (0,14-0,47).
+ Ксарелто 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с АСК 100 мг 1 раз в сутки соотношение рисков = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (номинальное).
++ Ксарелто 10 мг 1 раз в сутки по сравнению с АСК 100 мг 1 раз в сутки соотношение рисков = 0,32 (0,18-0,55), p <0,0001 (номинальное).

Дополнительно к исследованиям ИИИ фазы программы EINSTEIN было проведено проспективное неинтервенционное открытое когортное исследование (XALIA) с централизованной оценкой конечных точек, включая рецидивы ВТЭ, серьезные кровотечения и летальные исходы. Для изучения безопасности

длительного применения ривароксабана в клинической практике по сравнению с традиционной антикоагулянтной терапией в исследование было включено 5142 пациентов с острым ТГВ. В группе ривароксабана частота серьезных кровотечений составляла 0,7%, рецидивирующего ВТЭ - 1,4%, летальных случаев по всем причинам - 0,5%. В выходных характеристиках пациентов были различия, включая возраст, онкологические заболевания и почечную недостаточность.

Для корректировки различий в исходных характеристиках были применены предварительно запланирован стратифицированный анализ по коэффициенту склонности, но, несмотря на это, остаточное отклонение может влиять на результат. При применении ривароксбана по сравнению с традиционной терапией скорректированы отношение рисков серьезных кровотечений, рецидивирующей ВТЭ и летальных исходов по всем причинам составляют соответственно 0,77 (95% ДИ 0,40-1,50), 0,91 (95% ДИ 0,54-1,54) и 0,51 (95% ДИ 0,24-1,07). Эти результаты в клинической практике соответствуют установленному профилю безопасности для данного показания.

*Пациенты с положительными результатами теста для трех антифосфолипидных антител*

Ривароксабан было по сравнению с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе с диагностированным антифосфолипидном синдромом (АФС) с высоким риском тромбоэмболических явлений (положительные результаты для всех трех антифосфолипидных антител: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, анти-бета-2-гликопротеин I антитела) в рандомизированном открытом мультицентровом спонсируемом исследователями клиническом испытании с «ослепленной» оценкой конечной точки.

Исследование было прекращено досрочно после включения 120 пациентов вследствие роста частоты тромбоэмболических явлений у пациентов, принимавших ривароксабан. Средний период наблюдения составил 569 дней, 59 пациентов были рандомизированы в группу применения ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл / мин) и 61 - варфарина (МНО 2,0-3,0).

Тромботические явления были у 12% пациентов, рандомизированных в группу применения ривороксабана (4 ишемических инсультов и 3 инфаркта миокарда). Не было зарегистрировано тромбоэмболических явлений у пациентов,

рандомизированных в группу применения варфарина. Большие кровотечения наблюдались у 4 пациентов (7%) группы ривароксабана и 2 пациентов (3%) группы варфарина.

*Применение детям*
Европейская медицинская агентство отложила обязательства по представлению результатов исследований по применению Ксарелто® в одной или нескольких подгруппах представителей детской популяции для лечения тромбоэмболических осложнений.

Европейская медицинская агентство отказалась от права требовать исполнения обязательства по представлению результатов исследований по применению Ксарелто® во всех подгруппах представителей детской популяции для лечения тромбоэмболических осложнений. Для ознакомления с информацией о применении лекарственного средства детям см. раздел «Дети».

**Фармакокинетика**

*Всасывание*

Ривароксабан быстро всасывается максимальная концентрация (max) достигается через 2-4 часа после приема.

Биодоступность ривароксабана после применения дозы высока и составляет 80-100% для таблеток по 2,5 мг и 10 мг, независимо от приема пищи. Потребление пищи не влияет на показатели AUC (площадь под кривой зависимости концентрация-время) или Cmax ривароксабана в дозе 2,5 мг и 10 мг.

При приеме натощак в связи со снижением всасывания для таблеток ривароксабана по 20 мг была определена биодоступность 66%. При применении Ксарелто® по 20 мг вместе с едой было установлено, что средний показатель AUC увеличивается на 39% по сравнению с приемом таблеток натощак, что указывает на почти полное всасывание и высокую биодоступность при пероральном приеме. Ксарелто® по 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика ривароксабана приближается к линейной при применении в дозах до 15 мг 1 раз в сутки натощак. При приеме во время еды фармакокинетика таблеток Ксарелто®

15 мг и 20 мг является пропорционально зависит от дозы. При использовании высоких доз абсорбция ривароксабана ограничивается параметрами растворимости, при этом на фоне высоких доз отмечается снижение биодоступности и степени всасывания.

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

Всасывания ривароксабана зависит от высвобождения лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте. Отмечается 29% и 56% снижение AUC и Cmax при применении гранулята ривароксабана, с высвобождением действующего вещества в проксимальном отделе тонкого кишечника по сравнению с таблетированной формой.

Экспозиция уменьшается еще больше при высвобождении действующего вещества в дистальном отделе тонкого кишечника или восходящей части ободочной кишки. Необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, поскольку это может привести к снижению всасывания и соответствующего воздействия на экспозицию.

Биодоступность (AUC и Cmax) в случае применения ривароксабана 20 мг перорально в виде измельченной таблетки, смешанной с яблочным пюре или водой, введенной через желудочный зонд сразу после жидкой пищи, и в случае приема целой таблетки была сопоставимой. Учитывая предполагаемый дозопропорцийний фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования с биодоступности, вероятно, могут касаться и низких доз ривароксабана.

-

*Распределение*

Связывание с белками плазмы у человека есть высоким и составляет около 92-95%, при этом основными связующим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения - умеренный, показатель Vss (объем распределения в равновесном состоянии) составляет почти 50 л.

*Метаболизм и выведение из организма*

Почти 2/3 дозы ривароксабана метаболизируется с последующим выведением половины метаболитов почками, а другой половины - с калом. Остальные (1/3) принятой дозы выводится непосредственно почками в виде неизмененной действующего вещества с мочой преимущественно путем активной почечной секреции.

Метаболизм ривароксабана обеспечивается изоферментами CYP3A4, CYP2J2 и независимыми от системы цитохрома CYP механизмами. Основными участками биотрансформации является морфолинового группа, испытывает окислительного разложения, и амидные группы, подлежащих гидролиза. Исходя из полученных in vitro данных, ривароксабан является субстратом транспортных белков P-gp (P-гликопротеин) и Bcrp (белок резистентности к раку молочной железы).

Важнейшей соединением в плазме крови человека является неизмененный ривароксабан, при этом значительные или активные циркулирующие метаболиты не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет около 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным средствам с низким уровнем клиренса. После внутривенного применения дозы 1 мг период полувыведения составляет около 4,5 часа. При пероральном применении вывода ограничивается скоростью абсорбции. При выводе ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часову молодых пациентов и от 11 до 13 часов у лиц пожилого возраста.

*Особые группы больных*

*Пол*. У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Пациенты пожилого возраста*. У пациентов пожилого возраста концентрации ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов главным образом вследствие пониженного общего и почечного клиренса. Нет нужды в коррекции дозы.

*Разные весовые категории.* Слишком мала или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрации ривароксабана в плазме (менее 25%). Нет нужды в коррекции дозы.

Межэтнические особенности. Клинически значимые различия фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдалось.

*Печеночная недостаточность.* У больных циррозом печени с легкой печеночной недостаточностью (класс А по классификации Чайлд - Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей (в среднем 1,2-кратное увеличение AUC ривароксабана) в контрольной группе здоровых добровольцев.

У больных циррозом печени с среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд - Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцев. AUC несвязанного вещества повышалась в 2,6 раза. У этих пациентов также зарегистрировано снижение выведения ривароксабана с мочой, подобное тому, что характерно для пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени. Нет данных по пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (2,6-кратное различие) у пациентов со среднетяжелым нарушением функции печени, чем у здоровых добровольцев; ПЧ также (2,1-кратно) продлевался. Пациенты с среднетяжелым нарушением функции печени были более чувствительными к

ривароксабана, что приводило к более крутой кривой зависимости ФК/ФД между концентрацией и ПЧ.

Ксарелто® противопоказан пациентам с болезнями печени, сопровождающиеся коагулопатией с клинически значимым риском возникновения кровотечения, в том числе больным циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд - Пью (см. Раздел «Противопоказания»).

*Почечная недостаточность*. Отмечалось увеличение экспозиции ривароксабана, которое обратно пропорционально коррелирует со снижением функции почек, определяли по КК. У лиц с легким (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), среднетяжелым (КК 30-49 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) нарушением функции почек, концентрации ривароксабана в плазме (AUC) были в 1,4, 1,5 и 1,6 раза больше по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев. Согласно наблюдалось увеличение фармакодинамических эффектов.

У лиц с легким, среднетяжелым или тяжелым нарушением функции почек общее угнетение активности фактора Ха было соответственно в 1,5, 1,9 и 2 раза больше по сравнению с таковым у здоровых добровольцев; ПЧ подобным образом росло в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно. Данные по пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин отсутствуют.

Учитывая высокое связывание с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не выводится из организма путем диализа.

Не рекомендуется применять препарат пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин. Лекарственное средство Ксарелто® следует применять с осторожностью пациентам с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин (см. Раздел «Особенности применения»).

*Фармакокинетические данные, отмеченные у пациентов.* У пациентов, получающих ривароксабан для профилактики ТГВ в дозе 20 мг 1 раз в сутки,

средний геометрический показатель концентрации (интервал прогнозирования - 90%) через 2-4 часа и почти через 24 часа после применения (время, примерно отражает достижения максимальной и минимальной концентрации в промежутках между приемами доз) составил 215 (22-535) и 32 (6-239) мкг/л соответственно.

*Фармакокинетические/фармакодинамические взаимосвязи.* Оценка фармакокинетического/фармако-динамического (ФК/ФД) взаимосвязи между концентрацией ривароксабана в плазме крови и некоторыми фармакодинамическими конечными точками (угнетение фактора Ха, ПЧ, АЧТВ, HepTest) проводилась на фоне применения большого диапазона доз (5-30 мг дважды в сутки). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха лучше всего определяется с помощью Emax модели. По ПЧ - наиболее достоверные данные получают путем применения линейной модели пересечения отрезков.

В зависимости от различных реагентов для определения ПЧ, угловой коэффициент может иметь существенно различные значения. При применении реагента Neoplastin для измерения ПЧ, выходной ПЧ составлял около 13 с, а угловой коэффициент - от 3 до 4 с/(100 мкг/л). Результаты ФК/ФД анализов в исследованиях фаз II и III соответствовали данным, полученным у здоровых добровольцев.

*Детский возраст.* Эффективность и безопасность применения лекарственного средства у детей и подростков до 18 лет не изучалась.

*Доклинические данные по безопасности*

Существующие доклинические данные, полученные в ходе традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности однократной дозы, фототоксично, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной токсичности указывают на отсутствие каких-либо специфических рисков для человека.

В исследованиях токсичности многократных доз наблюдались эффекты, связанные, главным образом, с чрезмерно выраженной фармакодинамической действием ривароксабана. Не зарегистрирована влияния на фертильность у самок и самцов крыс. В ходе исследований на животных было выявлено репродуктивной токсичности, связанную с фармакологическим механизмом действия ривароксабана (геморрагические осложнения).

**Показания**

- Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или несколькими факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе.

- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых (см. Раздел «Особенности применения» относительно пациентов с ТЭЛА, имеющие нестабильные гемодинамические показатели).

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или к любому вспомогательному веществу препарата.

- Клинически значимое активное кровотечение.

- Повреждение или состояния, сопровождающиеся значительным риском развития кровотечений, к которым относятся имеющиеся в настоящее время или недавно диагностированы язвы желудочно-кишечного тракта, злокачественные опухоли с высоким риском кровотечений, недавно перенесенная травма головного или спинного мозга, недавно перенесенное оперативное вмешательство на главном, спинном мозге или глазах, недавний внутричерепное кровоизлияние, варикозное расширение вен пищевода (обнаружено или подозреваемое), артериовенозные мальформации, аневризма сосудов или значительные по размеру внутриспинальными или внутрицеребральном сосудистые аномалии.

- Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами, в частности с нефракционированным гепарином, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин и т. П.), Производными гепарина (фондапаринукс и т. П.), Пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатран этексилат, апиксабан и т . п.), кроме специфических обстоятельств перехода на альтернативную антикоагулянтную терапию (см. раздел «Способ применения и дозы») или случаи, когда нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для функционирования открытого катетера центральных вен или артерий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

- Заболевания печени, которые ассоциируются с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения, в том числе цирроз печени класса В и С (по классификации Чайлд - Пью) (см. Раздел «Фармакокинетика»).

- Возраст пациента до 18 лет.

- Период беременности и кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Ингибиторы CYP3A4 и P-gp*

Одновременное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки) или ритонавира (600 мг дважды в сутки), приводило к 2,6-кратного/2,5 кратному увеличению средней равновесной AUC ривароксабана и 1,7-кратного/1, 6-кратного увеличения средней максимальной концентрации ривароксабана, которое сопровождалось значительным усилением фармакодинамических эффектов лекарственного средства, что повышает риск кровотечения.

Несмотря на это, применение Ксарелто® не рекомендуется пациентам, которые получают сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азольные группы, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти препараты являются мощными ингибиторами CYP3A4 и одновременно P-gp (см. Раздел «Особенности

применения»).

Вещества, которые активно ингибируют только один из путей вывода ривароксабана из организма, CYP 3A4 или P-gp, как ожидается, увеличивают концентрации ривароксабана в плазме крови меньшей степени.

Например, кларитромицин (500 мг два раза в сутки), что значительно ингибирует активность фермента CYP 3A4 и умеренно - P-gp, вызывал 1,5-кратное увеличение средних значений AUC и 1,4-кратное увеличение максимальной концентрации ривароксабана. Взаимодействие с кларитромицином, вероятно, не является клинически значимым для большинства пациентов, но потенциально может быть значимой для пациентов высокого риска (по применению у пациентов с почечной недостаточностью см. Раздел «Особенности применения»).

Эритромицин (500 мг три раза в сутки), умеренно ингибирует активность фермента CYP 3A4 и P-gp, вызывал 1,3-кратное увеличение средних равновесных значений AUC и Cmax ривароксабана. Взаимодействие с эритромицином, вероятно, не является клинически значимым для большинства пациентов, но потенциально может быть значимой для пациентов высокого риска.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести, в отличие от пациентов с нормальной функцией почек, при применении эритромицина (500 мг 3 раза в сутки) отмечали 1,8-кратный рост среднего значения AUC и 1,6-кратное увеличение максимальной концентрации ривароксабана. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести на фоне эритромицина наблюдали увеличение среднего значения AUC ривароксабана в 2 раза и повышение Cmax ривароксабана в 1,6 раза по сравнению с пациентами без нарушений функции почек. Влияние эритромицина является аддитивным к явлениям почечной недостаточности (см. Раздел «Особенности применения»).

Флуконазол (400 мг 1 раз в сутки), считается ингибитором CYP 3A4 средней интенсивности, и его применение вызывало 1,4-кратное увеличение средних значений AUC и 1,3-кратное увеличение максимальной концентрации

ривароксабана. Взаимодействие с флуконазолом, вероятно, не является клинически значимым для большинства пациентов, но потенциально может быть значимой для пациентов высокого риска (по применению пациентам с почечной недостаточностью см. Раздел «Особенности применения»).

Учитывая ограниченные клинические данные по дронедарона, следует избегать одновременного его применения с ривароксабаном.

*Антикоагулянты*

После комбинированного назначения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и ривароксабана (однократной дозы 10 мг) наблюдался аддитивный эффект в отношении подавления активности фактора Ха, не сопровождалось дополнительными изменениями проб на свертываемость крови [ПЧ (ПВ), АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени) ]. Эноксапарин не менял фармакокинетику ривароксабана.

Из-за увеличения риска развития кровотечений следует с осторожностью относиться к одновременному применению с другими антикоагулянтами (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

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

После одновременного применения ривароксабана (15 мг) и 500 мг напроксена клинически релевантного удлинения времени кровотечения не наблюдалось. Однако в отдельных лиц возможна более выраженная фармакодинамическая ответ.

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

Не выявлено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном (15 мг) и клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз 75 мг), но в подгруппе пациентов отмечено релевантное увеличение продолжительности кровотечения, не коррелировало с агрегацией тромбоцитов и уровнем Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении ривароксабана пациентам, которые одновременно применяют НПВС (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку эти лекарственные средства обычно повышают риск кровотечений (см. Раздел «Особенности применения»).

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИЗЗСН)*

Как и при применении других антикоагулянтов повышается риск развития кровотечений у пациентов, одновременно принимающих СИОЗС или ИЗЗСН вследствие влияния последних на тромбоциты. При одновременном применении с ривароксабаном в ходе клинических исследований наблюдалась большее количество клинически значимых кровотечений во всех группах терапии.

*Варфарин*

При переходе пациентов с антагониста витамина К варфарина (МНО 2-3) на ривароксабан (20 мг) или ривароксабана (20 мг) в варфарин (МНО 2,0-3,0) протромбиновое время и МНО (Neoplastin) увеличивались более аддитивно (отмечались отдельные значения МНО до 12), в то время как влияние на АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и эндогенный тромбиновое потенциал (ЭТП) был аддитивным.

Если желательно проверить фармакодинамические эффекты ривароксабана во время периода перехода, могут быть использованы тесты на определение активности анти-Ха, PiCT и HepTest, поскольку варфарин не влияет на результаты этих тестов. Начиная с 4 суток после отмены варфарина и в дальнейшем все тесты (включая ПО, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭТП) отражают лишь эффект ривароксабана.

Если желательно проверить фармакодинамические эффекты варфарина во время периода перехода, можно использовать определение МНО при достижении C min ривароксабана (через 24 часа после приема предыдущей дозы ривароксабана), поскольку в этот момент ривароксабан меньше влияет на результаты теста МНО.

Между варфарином и ривароксабаном не отмечено фармакокинетического взаимодействия.

Индукторы CYP3A4

Одновременное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4 и P-gp, приводило к приблизительно 50% снижение средней AUC ривароксабана и параллельного уменьшения его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими сильнодействующими индукторами CYP3A4 (например фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или средствами на основе зверобоя) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного назначения с препаратом мощных индукторов CYP3A4, кроме случаев, когда обеспечено тщательное наблюдение за пациентом с целью выявления признаков и симптомов тромбоза.

*Другие лекарственные средства сопутствующей терапии*

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-гликопротеина), аторвастатина (субстрат CYP3A4 и P-gp) или омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не угнетает и не индуцирует любые важные изоформы цитохрома CYP, такие как CYP3A4.

Влияние на лабораторные параметры

Влияние на показатели свертывания крови (ПВ, АЧТВ, HepTest) является предсказуем, с учетом механизма действия ривароксабана (см. раздел «Фармакологические свойства»).

**Особенности применения**

В течение периода лечения рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение, что соответствует практике применения антикоагулянтов.

*Риск развития кровотечения*

Как и при применении других антикоагулянтов, пациентам, принимающим Ксарелто®, следует находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется с осторожностью применять препарат при заболеваниях, сопровождающихся повышенным риском развития кровотечений. В случае серьезного кровотечения применения Ксарелто® следует прекратить (см. Раздел «Передозировка»).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовые кровотечения, кровотечения из десен, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из органов мочеполовой системы, включая аномальную вагинальное кровотечение или усиление менструального кровотечения) и анемия встречались чаще на фоне длительной терапии ривароксабаном, чем при лечении антагонистами витамина К.

Учитывая это, дополнительно к надлежащему клинического наблюдения в соответствующих случаях целесообразно проводить лабораторную проверку показателей гемоглобина/гематокрита с целью выявления случаев внутренних кровотечений для определения клинической значимости явных кровотечений.

Определенные категории пациентов, как указано ниже, имеют повышенный риск развития кровотечения. Такие пациенты после начала лечения должны находиться под тщательным наблюдением для выявления симптомов геморрагических осложнений и анемии (см. Раздел «Побочные реакции»).

При любом снижении уровня гемоглобина или АД невыясненной этиологии необходимо выявить источник кровотечения.

Несмотря на то, что лечение ривароксабаном не требует проведения стандартного мониторинга его экспозиции, определение уровня ривароксабана с помощью откалиброванных количественных тестов на антифактора Ха может оказаться полезным в исключительных ситуациях, когда сведения об экспозиции ривароксабана способны повлиять на принятие клинических решений, в частности при передозировке и экстренных хирургических вмешательствах (см. раздел «Фармакологические свойства»).

*Почечная недостаточность*

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может существенно повышаться (в среднем в 1,6 раза), что может привести к повышенному риску кровотечения.

Следует с осторожностью применять Ксарелто® пациентам с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Не рекомендуется применять препарат пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Фармакологические свойства»).

Следует с осторожностью применять Ксарелто® пациентам с почечной недостаточностью, которые одновременно получают другие лекарственные средства, приводящие к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*

Не рекомендуется применение Ксарелто® пациентам, которые получают сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азольные группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, ритонавиром).

Эти препараты являются мощными ингибиторами одновременно изоферментов CYP 3A4 и P-gp, поэтому они могут повышать концентрации ривароксабана в

плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что может приводить к повышению риска возникновения кровотечения (см. Раздел « взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Необходимо соблюдать осторожность при назначении ривароксабана пациентам, которые применяют лекарственные средства, влияющие на гемостаз, например нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы агрегации тромбоцитов, или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина ( ИЗЗСН).

Если существует риск развития язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Другие факторы риска развития кровотечений*

Как и другие антитромботические лекарственные средства ривароксабан не рекомендуется применять пациентам с повышенным риском возникновения кровотечения, в том числе при наличии:

- Врожденной или приобретенной патологии свертывания крови
- Неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии;
- Другого желудочно-кишечного заболевания без язв в активной стадии, может потенциально приводить к геморрагических осложнений (например воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- Сосудистой ретинопатии;

- Бронхоэктаза или легочного кровотечения в анамнезе.

*Пациенты с искусственными клапанами сердца*

Ривароксабан не следует применять для тромбопрофилактики пациентам, которые недавно перенесли транскатетерная замену аортального клапана (ТЗАК). Безопасность и эффективность Ксарелто® не изучались у пациентов с искусственными сердечными клапанами, поэтому отсутствуют данные, подтверждающие, что Ксарелто® обеспечивает достаточную антикоагуляции у этой группы пациентов.
Не рекомендуется применять Ксарелто® для лечения таких пациентов.

*Пациенты с антифосфолипидным синдромом*

Не рекомендуется применение прямых пероральных антикоагулянтов, включая ривароксабан, пациентам с тромбозом в анамнезе с диагностированным антифосфолипидном синдромом. В частности, у пациентов, имеющих подтвержденные положительные результаты теста для всех трех антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, анти-бета-2-гликопротеин I антитела), терапия прямыми пероральными антикоагулянтами может быть связана с повышением риска повторных тромботических явлений в сравнению с таковыми при терапии антагонистами витамина К.

*Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ПКВ с установкой стента*

Имеющиеся клинические данные интервенционного исследования по первичной целью оценки безопасности применения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ПКВ с установкой стента. Данные по эффективности для указанной популяции ограничены (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические»). Отсутствуют данные по этой категории пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе.

*Пациенты с ТЭЛА и нестабильными гемодинамическими параметрами или больные, которым необходим тромболизис или легочная эмболэктомия*

Не рекомендуется применять Ксарелто® как альтернативу нефракционированного гепарина для пациентов с легочной эмболией, имеющих

нестабильные гемодинамические параметры или могут проходить процедуру тромболизиса или легочной эмболэктомии, поскольку безопасность и эффективность использования Ксарелто® в этих клинических ситуациях не установлено.

*Спинномозговая (эпидуральная/пинальная) анестезия или пункция*

При нейроаксиальных анестезии (эпидуральной/спинальной анестезии) или выполнении спинальной/эпидуральной пункции существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, что может привести к длительному или необратимому параличу у пациентов, применяющих антитромботические средства для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Риск этих осложнений повышается при использовании постоянных эпидуральных катетеров или при одновременном применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Травматическая или повторная эпидуральная или спинномозговая пункции также повышают риск указанных осложнений. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления симптомов неврологических расстройств (например онемение или ощущение слабости в ногах, дисфункции кишечника или мочевого пузыря).

При обнаружении неврологического дефицита необходимы срочная диагностика и лечение. Врач должен оценить потенциальную пользу и риск перед проведением такого вмешательства у пациентов, применяющих антикоагулянты или готовятся к применению антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза. Отсутствует клинический опыт применения 15 мг и 20 мг ривароксабана в таких ситуациях.

Для снижения потенциального риска кровотечения ассоциированной с одновременным применением ривароксабана и спинномозговой (эпидуральной/спинальной) анестезией или пункцией необходимо принимать во внимание фармакокинетический профиль ривароксабана. Установка и удаление эпидурального катетера или люмбальной пункции лучше проводить, когда ожидается слабый антикоагулянтный эффект ривароксабана (см. Раздел «Фармакокинетика»). Однако точное время достижения достаточного снижения антикоагулянтного эффекта у каждого пациента не известен.

Изымать эпидуральный катетер, на основе общих фармакокинетических характеристик, следует как минимум через двойной период полувыведения, то есть не ранее чем через 18 часов для пациентов молодого возраста и 26 часов для пациентов пожилого возраста после назначения последней дозы

ривароксабана (см. Раздел «Фармакокинетика»). Ривароксабан не воспринимать течение первых 6 часов после удаления эпидурального катетера.

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

*Рекомендации по дозировке лекарственного средства до и после инвазивных процедур и хирургического вмешательства*

В случае необходимости инвазивных процедур или хирургических вмешательств применение Ксарелто®

15 мг и 20 мг следует прекратить не менее чем за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основе клинического решения врача. Если процедуру нельзя отложить, следует оценить наличие повышенного риска возникновения кровотечения и срочность вмешательства.

Применение Ксарелто® нужно восстановить после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства так быстро, как только достигнуто адекватного гемостаза, и если применение лекарственного средства позволяет клиническая ситуация в целом, установленного врачом (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Пациенты пожилого возраста*

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Аллергические реакции*

Серьезные кожные реакции, включая синдром Стивенса - Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром (реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами), в связи с применением ривароксабана зарегистрировано в послерегистрационный период (см. Раздел «Побочные реакции»).

Риск этих реакций у пациентов, вероятно, является самым высоким в начале терапии: появление реакций в большинстве случаев происходила в течение первых недель лечения. При первых проявлениях тяжелых кожных высыпаний (например, генерализация, интенсификация и/или образование пузырей) или при появлении каких-либо других признаков гиперчувствительности в сочетании

с поражением слизистой оболочки следует прекратить применение ривароксабана.

*Информация о вспомогательных веществах*

Ксарелто® содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, сопровождающимися непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа и мальабсорбцией глюкозы-галактозы, не следует применять этот препарат.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Ксарелто® проявляет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Сообщалось о побочных реакциях, такие как случаи синкопального состояния (частота: нечасто) или головокружение (частота: часто) (см. Раздел «Побочные реакции»).

Пациентам, у которых отмечаются побочные реакции такого типа, не следует управлять автомобилем или работать с механизмами.

**Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Эффективность и безопасность применения Ксарелто® беременными женщинами не изучали.

Результаты исследований на животных указывают на репродуктивную токсичность (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Из-за потенциальной репродуктивной токсичности, значительный риск возникновения кровотечений и прохождения ривароксабана через плацентарный барьер применения Ксарелто® в период беременности противопоказано (см. «Противопоказания»).

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать беременности во время лечения ривароксабаном.

*Кормление грудью*. Эффективность и безопасность применения Ксарелто® женщинами в период кормления грудью не изучалась. В ходе исследований на животных установлено, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Согласно Ксарелто® противопоказан к применению в период кормления грудью (см. Раздел «Противопоказания»). Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращения/удержание от терапии.

*Фертильность.* Специальные исследования по оценке влияния ривароксабана на фертильность человека не проводились. В ходе исследования фертильности самцов и самок крыс не было обнаружено никакого влияния (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

**Способ применения и дозы**

Дозировка

*Профилактика инсульта и системной эмболии*

Рекомендуется назначать по 1 таблетке Ксарелто® 20 мг 1 раз в сутки, эта доза также является максимальной рекомендованной дозой.

Лечение препаратом Ксарелто® следует проводить в течение длительного времени при условии, что польза от профилактики инсульта и системной эмболии превышает риск развития кровотечений (см. Раздел «Особенности применения»).

В случае пропуска приема таблетки пациенту следует принять Ксарелто® немедленно и на следующий день продолжить лечение с приемом 1 раз в сутки по рекомендованной дозировки. Не следует принимать двойную дозу в тот же день, чтобы компенсировать пропущенную таблетку.

Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

В течение первых 3 недель для лечения острого ТГВ и ТЭЛА рекомендуется назначать по 1 таблетке Ксарелто® 15 мг дважды в сутки, после чего - по 20 мг Ксарелто® 1 раз в сутки для длительного лечения и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА.

Краткосрочную терапию (по крайней мере в течение 3 месяцев) следует назначать пациентам с ТГВ или ТЭЛА при наличии временных факторов риска (например, недавно перенесенная операция или травма). Долгосрочную терапию следует назначать пациентам с ТГВ или ТЭЛА, не связанные с временными факторами риска, идиопатическим ТГВ или ТЭЛА или наличием рецидивов ТГВ или ТЭЛА в анамнезе.

Когда показано удлинение профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после завершения терапии ТГВ и ТЭЛА продолжительностью не менее 6 месяцев), рекомендуемая доза составляет 10 мг один раз в сутки. Для пациентов с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, с осложненными сопутствующими заболеваниями, а также для пациентов, перенесших рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне применения лекарственного средства Ксарелто® 10 мг один раз в сутки, в целях профилактики может быть целесообразным применение лекарственного средства Ксарелто ® 20 мг один раз в сутки.

Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательной оценки пользы от применения и потенциального риска развития кровотечений (см. Раздел «Особенности применения»).

| | **Период** | **Режим дозирования** | **Общая суточная доза** |
|---|---|---|---|
| Лечение и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА | 1–21 день | 15 мг два раза в сутки | 30 мг |
| | 22 день и дальше | 20 мг один раз в сутки | 20 мг |

| | Период | Режим дозирования | Общая суточная доза |
|---|---|---|---|
| Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА | После завершения терапии ТГВ и ТЭЛА продолжительностью не менее 6 месяцев | 10 мг один раз в сутуки<br>или<br>20 мг один раз в сутки | 10 мг<br>або 20 мг |

В случае пропуска приема таблетки Ксарелто® по 15 мг во время лечения по 15 мг лекарственного средства дважды в сутки (1-21 день) пациент должен немедленно принять дозу Ксарелто®, чтобы обеспечить прием 30 мг Ксарелто® в сутки. В этом случае можно принять одновременно 2 таблетки по 15 мг. На следующий день следует продолжить обычный режим по 15 мг дважды в сутки, как рекомендовано.

В случае пропуска приема таблетки во время режима лечения один раз в сутки пациенту следует принять Ксарелто® немедленно и на следующий день продолжить лечение с приемом 1 раз в сутки в соответствии с рекомендуемым дозировкой.
Не следует принимать двойную дозу в тот же день, чтобы компенсировать пропущенную таблетку.

*Переход с антагонистов витамина К на Ксарелто®*

После принятия решения о переходе с антагониста витамина К на Ксарелто® с целью профилактики инсульта и системной эмболии необходимо прекратить терапию антагонистами витамина К и начинать применение Ксарелто®, когда показатель международного нормализованного отношения (МНО) составит ≤ 3.

У пациентов, проходящих лечение ТГВ, ТЭЛА и которым проводят профилактику их повторного возникновения, терапия антагонистами витамина К должна быть прекращена, а применение Ксарелто® следует начинать при достижении показателя МНО ≤ 2,5.

При переходе пациентов с антагонистов витамина К на Ксарелто® после применения Ксарелто® значение МНО могут быть неправильно повышены. МНО

не является валидированного методом для оценки антикоагулянтной активности Ксарелто®, поэтому его не следует использовать (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Переход с Ксарелто® на антагонисты витамина К*

Существует возможность недостаточной антикоагуляции в течение периода перехода с Ксарелто® на антагонист витамина К. Так же, как и во время любого перехода на альтернативный антикоагулянт, в этом случае должна быть обеспечена непрерывная адекватная антикоагуляция. Необходимо помнить о том, что на фоне применения Ксарелто® могут определяться неправильно повышенные значения МНО.

В случае перехода с Ксарелто® на антагонист витамина К антагонист витамина К следует начинать принимать одновременно с Ксарелто® и продолжать одновременный прием, пока показатель МНО не будет представлять ≥ 2. В течение первых двух дней периода перехода можно использовать стандартное дозирования антагониста витамина К. В дальнейшем дозировка антагониста витамина К корректируется в зависимости от значения МНО.

Пока пациент одновременно применяет Ксарелто® и антагонист витамина К, МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема последней дозы Ксарелто® (перед приемом следующей дозы Ксарелто®). После отмены Ксарелто® МНО можно достоверно определять минимум через 24 часа после приема последней дозы Ксарелто® (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакологические свойства»).

*Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®*

Пациентам, получающим парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто® следует начинать за 0-2 часа до момента следующего планового введения парентерального лекарственного средства (например низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения применения лекарственного средства для постоянного парентерального введения (например нефракционированного гепарина для внутривенного введения).

Переход с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

Первую дозу парентерального антикоагулянта ввести в то время, когда следовало бы применять следующую дозу Ксарелто®.

Особые категории пациентов

*Пациенты с нарушением функции почек*

Имеющиеся ограниченные клинические данные у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) указывают на значительное повышение концентрации ривароксабана в плазме крови. Несмотря на это, при лечении пациентов этой категории лекарственное средство Ксарелто® следует применять с осторожностью. Не рекомендуется применение лекарственного средства пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или тяжелой степени (клиренс креатинина 15-29 мл / мин) рекомендованы следующие схемы дозирования

- для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий рекомендуемая доза составляет 15 мг 1 раз в сутки (см. Раздел «Фармакокинетика»);
- для лечения ТГВ, ТЭЛА и профилактики повторного возникновения ТГВ и ТЭЛА: в течение первых 3 недель пациенты должны получать Ксарелто® по 15 мг дважды в сутки. По истечении этого периода рекомендуемая доза составляет 20 мг один раз в сутки. В случае, если риск развития кровотечения у пациента превышает риск рецидивов ТГВ и ТЭЛА, необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы с 20 мг 1 раз в сутки до 15 мг 1 раз в сутки. Рекомендация по применению дозы 15 мг основывается на фармакокинетическом моделировании и не исследовалась в клинических условиях (см. Разделы «Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

Если рекомендуемая доза составляет 10 мг один раз в сутки, коррекция дозы не требуется.

Больным с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции печени

Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, ассоциируются с коагулопатией и клинически значимым риском возникновения кровотечения, в том числе больным циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд -

Пью (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Масса тела*

Коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Пол*

Коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты, которые проходят процедуру кардиоверсии

Разрешается начинать или продолжать применение Ксарелто® у пациентов, которые могут потребовать кардиоверсии.

При проведении кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧСЕхо-КГ) у пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, применение Ксарелто® необходимо начать крайней мере за 4 часа до кардиоверсии для обеспечения адекватного уровня антикоагуляции (см. Разделы «Фармакологические» и «Фармакокинетика»).

Для всех пациентов к проведению кардиоверсии нужно получить подтверждение того, что они принимали Ксарелто® по назначению. При принятии решения о начале и продолжительности лечения необходимо учитывать рекомендации устоявшихся руководств относительно антикоагулянтной терапии у больных, которые проходят процедуру кардиоверсии.

*Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ПКВ с установкой стента*

Имеющийся ограниченный опыт применения пониженной дозы лекарственного средства Ксарелто 15 мг 1 раз в сутки [или лекарственного средства Ксарелто 10 мг 1 раз в сутки для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин)] в комбинации с ингибитором рецепторов P2Y12 максимум до 12 месяцев пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий, требующих применения перорального антикоагулянта и перенесли ПКВ с установкой стента (см. раздел «Особенности

применения» и «Фармакологические»).

*Способ применения*

*Для перорального применения.*

Таблетки лекарственного средства Ксарелто 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Для пациентов, которые не имеют возможности проглотить целую таблетку, ее можно измельчить и смешать с водой или пищей мягкой консистенции, такой как яблочное пюре, непосредственно перед приемом внутрь. После назначения пациенту таблеток Ксарелто® 15 мг или 20 мг в измельченном состоянии лекарственное средство в указанном виде необходимо принимать в непосредственной связи с введением пищи.

Таблетки Ксарелто® в измельченном виде могут быть введены через желудочный зонд. Правильное расположение зонда в желудке должно быть проверено перед введением Ксарелто®. Измельченные таблетки следует вводить с небольшим количеством воды через желудочный зонд, после чего зонд следует промыть водой. После назначения пациенту таблеток Ксарелто® 15 мг или 20 мг в измельченном состоянии, лекарственное средство в указанном виде необходимо ввести через зонд сразу после энтерального питания (см. Раздел «Фармакокинетика»).

**Дети**

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства Ксарелто® у детей до 18 лет не установлена. Данные по этой категории отсутствуют. Поэтому не рекомендуется применение лекарственного средства детям до 18 лет.

**Передозировка**

Зафиксировано редкие случаи передозировки (до 600 мг) без таких осложнений как кровотечение или другие побочные реакции. Вследствие ограниченной абсорбции при введении лекарственного средства в дозах, значительно превышающих терапевтические (50 мг или выше), ожидается эффект насыщения без дальнейшего роста среднего уровня в плазме крови.

Имеющийся специфический нейтрализующий средство (андексанет альфа), который противодействует фармакологическим эффектам ривароксабана (см. Краткую характеристику препарата андексанет альфа). При передозировке лекарственного средства для уменьшения всасывания ривароксабана можно применять активированный уголь.

*Лечение кровотечений*

При возникновении осложнений в виде кровотечения следует отложить введение следующей дозы ривароксабана или прекратить лечение, в зависимости от ситуации. Период полувыведения ривароксабана составляет примерно 5-13 часов (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Лечение следует назначать индивидуально, в зависимости от интенсивности и локализации кровотечения.

В случае необходимости следует провести надлежащее симптоматическое лечение, например, механическую компрессию при интенсивной кровотечения из носа, хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечения, восстановление водно-электролитного баланса и гемодинамическую поддержку, переливание крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от состояния, возникшего анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если после применения указанных выше мер кровотечение не прекратилось, следует рассмотреть возможность применения специфического нейтрализующего средства (андексанету альфа), ингибитора фактора Ха, который противодействует фармакологическим эффектам ривароксабана, или прокоагулянтные препаратов обратного действия, таких как концентрат протромбинового комплекса (PCC), концентрат активированного протромбинового комплекса (APCC) или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa).

Однако опыт применения этих лекарственных средств при передозировке ривароксабана ограничен. Рекомендации также основаны на ограниченных неклинических данных. Коррекция дозы рекомбинантного фактора VIIa должно осуществляться и титрования должно проводиться в зависимости от степени

контроля над кровотечением. В случае массивных кровотечений следует рассмотреть вопрос о консультации гематолога, в зависимости от ситуации (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Протамина сульфат и витамин К не должны влиять на антикоагулянтную активность ривароксабана. Имеющийся ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научного обоснования целесообразности или опыта применения системного гемостатического лекарственного средства десмопрессина для устранения симптомов передозировки ривароксабана нет. Учитывая высокое связывание с белками плазмы крови ожидается, что ривароксабан не выводится из организма путем диализа.

**Побочные реакции**

Безопасность применения ривароксабана изучалось в 13 исследованиях фазы ИИИ с участием 53103 пациентов, получавших ривароксабан (см. Таблицу 8).

Таблица 8. Количество пациентов, которые принимали участие в исследованиях, общая суточная доза и максимальная продолжительность лечения в исследованиях фазы ИИИ

| **Показания** | **Количество пациентов *** | **Общая суточная доза** | **Максимальная продолжительность лечения** |
|---|---|---|---|
| Предупреждение венозного тромбоэмболизму (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проводили плановую операцию по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов | 6 097 | 10 мг | 39 дней |

| Показания | Количество пациентов * | Общая суточная доза | Максимальная продолжительность лечения |
|---|---|---|---|
| Профилактика ВТЭ у соматических больных | 3 997 | 10 мг | 39 дней |
| Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов | 6 790 | День 1-21: 30 мг<br>День 22 и в дальнейшем 20 мг<br>После не менее 6 месяцев 10 мг или 20 мг | 21 месяцев |
| Предупреждения инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий | 7 750 | 20 мг | 41 месяц |
| Предупреждение атеротромботических явлений у пациентов после ОКС | 10 225 | 5 мг или 10 мг соответственно, в сочетании с АСК или в комбинации с АСК и клопидогрелем или тиклопидином | 31 месяц |
| Профилактика атеротромботических явлений у пациентов с ИБС/ОПА | 18 244 | 5 мг одновременно с АСК или 10 мг | 47 месяц |

* Пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу ривароксабана.

Чаще всего у пациентов, получавших ривароксабан, сообщали о таких отмечены

побочные реакции как кровотечения (см. Раздел «Особенности применения» и приведенный ниже подпункт «Информация по отдельным побочных реакций»). Частыми были сообщения о носовые кровотечения (4,5%) и кровотечения желудочно-кишечного тракта (3,8%).

Таблица 9. Частота развития кровотечений * и анемии у пациентов, получавших ривароксабан ходе исследования фазы ИИИ

| **Показания** | **Любое кровотечение** | **Анемия** |
|---|---|---|
| Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проводят оперативные вмешательства по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов | 6,8 % пациентов | 5,9 % пациентов |
| Профилактика венозной тромбоэмболии в соматических пациентов | 12,6 % пациентов | 2,1 % пациентов |
| Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидива | 23 % пациентов | 1,6 % пациентов |
| Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий | 28 на 100 пациенто-лет | 2,5 на 100 пациенто-лет |
| Профилактика атеротромботических явлений у взрослых пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) | 22 на 100 пациенто-лет | 1,4 на 100 пациенто-лет |
| Профилактика атеротромботических явлений у пациентов с ИБС/ОПА | 6,7 на 100 пациенто-лет | 0,15 на 100 пациенто-лет** |

* Для всех исследований ривароксабана все явления кровотечений собраны, видрепортовани и рассмотрены.

** В исследовании COMPASS частота анемии была низкой при использовании выборочного подхода к сбору побочных явлений.

Ниже в таблице 10 приведены частоту побочных реакций, которые возникали при применении лекарственного средства Ксарелто®. Побочные реакции обобщены и описаны с использованием классификации систем органов (MedDRA). В рамках каждой группы побочные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 - <1/10); нечасто (≥ 1/1000 - <1/100); единичные (≥ 1/10000 - <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Таблица 10. Все побочные реакции, отмеченные у пациентов после начала лечения в ходе исследований фазы ИИИ или в пострегистрационный период *

| **Часто** | **Нечасто** | **Единичные** | **Очень редко** | |
|---|---|---|---|---|
| Со стороны кровеносной и лимфатической систем | | | | |
| Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры) | Тромбоцитоз (включая увеличение количества тромбоцитов)[A], тромбоцитопения | | | |
| Со стороны иммунной системы | | | | |
| | Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический и аллергический отек | | Анафилактические реакции включая анафилактический шок | |

| **Часто** | **Нечасто** | **Единичные** | **Очень редко** | |
|---|---|---|---|---|
| Со стороны нервной системы | | | | |
| Головокружение, головная боль | Мозговые и внутричерепные кровоизлияния, синкопальное состояние | | | |
| Со стороны органов зрения | | | | |
| Глазной кровоизлияние (включая кровоизлияние в конъюнктиву) | | | | |
| Сердечные нарушения | | | | |
| | Тахикардия | | | |
| Сосудистые нарушения | | | | |
| Артериальная гипотензия, гематома | | | | |
| Респираторные расстройства, патология средостения и грудной клетки | | | | |
| Носовое кровотечение, кровохарканье | | | | |

| **Часто** | **Нечасто** | **Единичные** | **Очень редко** | |
|---|---|---|---|---|
| Со стороны желудочно-кишечного тракта | | | | |
| Кровотечения из десен, желудочно-кишечные кровотечения (включая ректальную кровотечение), боль в желудочно-кишечном тракте и животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A] | Сухость во рту | | | |
| Гепатобилиарные нарушения | | | | |
| Повышение уровня трансаминаз | Печеночная недостаточность, повышение уровня билирубина, повышение уровня щелочной фосфатазы крови[A], повышение уровня гаммаглутамил-трансферазы (ГГТ)[A] | Желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (с или без одновременного повышения уровня АЛТ), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярной повреждения) | | |
| Со стороны кожи и подкожной ткани | | | | |

| **Часто** | **Нечасто** | **Единичные** | **Очень редко** | |
|---|---|---|---|---|
| Зуд (включая редкие случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожный и подкожный кровоизлияния | Кропивница | | Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз,<br>DRESS-синдром | |
| Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной и костной ткани | | | | |
| Боль в конечностях[A] | Гемартроз | Кровоизлияния в мышцы | | Ко<br>си<br>вс<br>кр |
| Со стороны почек и мочевыводящих путей | | | | |
| Урогенитальные кровотечения (включая гематурию и менорагию[A]), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови) | | | | По<br>не<br>но<br>по<br>не<br>но<br>вс<br>кр<br>пр<br>ги |
| Системные нарушения и состояния, связанные с местом применения лекарственного с | | | | |

| Часто | Нечасто | Единичные | Очень редко | |
|---|---|---|---|---|
| Лихорадка[A], периферические отеки, общее ухудшение самочувствия и снижение активности (включая утомляемость и астению) | Плохое самочувствие (включая недомогание) | Локализованный отек[A] | | |
| Результаты анализов | | | | |
| | Повышение уровня лактатдегидро-геназы (ЛДГ)[A], повышение уровня липазы[A], повышение уровня амилазы[A] | | | |
| Травмы, отравления, процедурные осложнения | | | | |
| Постпроцедурна кровотечение (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), синяки, секреция из раны[A] | | Сосудистая псевдо-аневризма[C] | | |

[A] Отмечено в ходе профилактики ВТЭ у взрослых пациентов, которым проводили плановую операцию по эндопротезированию тазобедренного или коленного

суставов.
[B] Отмеченные в ходе лечения ТГВ, ТЭЛА и профилактики их рецидивов как очень часто у женщин моложе 55 лет.
[C] Отмечались как редкие при проведении профилактики атеротромботических явлений у пациентов, перенесших ОКС (после чрескожного вмешательства).
* Было применено заранее определенный избирательный подход к сбору побочных реакций. Поскольку частота побочных реакций не увеличилось и не было идентифицировано новых побочных реакций данные исследования COMPASS не был включен для расчета частоты в данной таблице.

*Информация по отдельным побочных реакций*

Учитывая фармакологический механизм действия ривароксабана, применение Ксарелто® может сопровождаться повышением риска возникновения внутренней или открытой кровотечения в любых тканях и органах, что может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) отличаются в зависимости от локализации и выраженности кровотечения и/или анемии (см. Раздел «Передозировка. Лечение кровотечений»).

В ходе клинических исследований кровотечения из слизистых оболочек (например носовые кровотечения, кровотечения из десен, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из органов мочеполовой системы, включая аномальную вагинальное кровотечение или усиление менструального кровотечения) и анемия встречались чаще при длительном лечении ривароксабаном, чем при лечении антагонистами витамина К.

Учитывая это, кроме надлежащего клинического наблюдения, в соответствующих случаях рекомендуется проводить лабораторную проверку показателей гемоглобина/гематокрита с целью выявления случаев внутренних кровотечений для определения клинической значимости явных кровотечений.

Риск возникновения кровотечения может быть выше в определенных групп пациентов, например у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и / или у пациентов, которые одновременно принимают препарат, который влияет на гемостаз (см. Раздел «Особенности применения. Риск развития кровотечений»).

Может усиливаться интенсивность и/или продолжительность менструальных кровотечений. Проявлениями геморрагических осложнений могут быть слабость, бледность, головокружение, головная боль или отек невыясненной этиологии,

одышка, шок неизвестной этиологии. В некоторых случаях как следствие анемии наблюдались такие симптомы ишемии сердца, как боль в груди или стенокардия.

Были сообщения о вторичные осложнения, известные как следствие тяжелого кровотечения, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Поэтому при оценке состояния пациента, которому назначают антикоагулянты, следует взвешивать риск возникновения кровотечения.

*Сообщение о нежелательных побочных реакциях*

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важны. Они позволяют проводить непрерывный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 ° С.

**Упаковка**

Таблетки, покрытые оболочкой, по 20 мг: по 14 таблеток в блистере, по 2 (14 × 2) в картонной пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Байер АГ.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Кайзер-Вильгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Германия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.