

## **Состав**

действующее вещество: ривароксабан;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 10 мг ривароксабана;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза 5 ср, лактоза, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, макрогол 3350, железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-красного цвета с треугольником и цифрой 10 с одной стороны и крестообразной надписью BAYER - с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Прямые ингибиторы фактора Ха. Ривароксабан.  
Код АТХ В01А F01.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Ривароксабан - высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, имеет высокую биодоступность при пероральном применении. Блокировка активности фактора Ха прерывает внутренние и внешние пути коагуляционного каскада, в результате чего подавляется формирование тромбина и образования тромба. Ривароксабан непосредственно не угнетает активность тромбина (активированного фактора II) и не влияет на тромбоциты.

### Фармакодинамические эффекты

При применении людям наблюдается дозозависимое подавление активности фактора Ха. Ривароксабан проявляет дозозависимый влияние на протромбиновое время, достоверно коррелирует с концентрацией в плазме крови ( $r = 0,98$ ), если для анализа используется набор Neoplastin.

При использовании других реагентов результаты будут другими. Показания по ПВ следует оценивать в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и провалидовано только для кумаринов и не может применяться для других антикоагулянтов.

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

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

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

Во время лечения ривароксабаном в пределах стандартной клинической практики проведения мониторинга параметров свертывания крови не требуется. Однако в случае клинической необходимости уровень ривароксабана может быть измерен с помощью откалиброванных количественных анти-фактор Ха тестов (см. Раздел «Фармакокинетика»).

### Клиническая эффективность и безопасность

*Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проводят оперативные вмешательства по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов*

Клиническая программа разработки ривароксабана планировалась с целью демонстрации эффективности ривароксабана, применяемого для профилактики ВТЭ, то есть проксимального и дистального тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у больных, которым проводятся крупные ортопедические вмешательства на нижней конечности.

В рамках программы RECORD, включающей контролируемые рандомизированные, двойные слепые клинические исследования III фазы, наблюдали более 9500 пациентов (7050 пациентов, которым проводилось полное

протезирование тазобедренного сустава и 2531 пациент, которому проводилось тотальное протезирование коленного сустава).

Ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки назначали как минимум через 6 часов после операции. При этом его эффективность сравнивали с эноксапарином 40 мг 1 раз в сутки, первую дозу которого назначали по 12 часов к операции.

Во всех исследованиях III фазы (см. Таблицу 1) ривароксабан достоверно снижал частоту всех случаев ВТЭ (обнаруженного венографично или симптомного ТГВ, нелетального ТЭЛА или летальному исходу) и серьезных ВТЭ (проксимального ТГВ, нелетального ТЭЛА и летальному исходу, связанного с ВТЭ) - заранее запланированных первичных конечных точек эффективности. Кроме того, во всех трех исследованиях частота симптомной ВТЭ (симптомного ТГВ, нелетального ТЭЛА и летальному исходу, связанного с ВТЭ) была ниже у пациентов группы ривароксабана по сравнению с пациентами, получавшими эноксапарин. Первичная конечная точка безопасности - массивные кровотечения - была подобной у пациентов, получавших ривароксабан 10 мг и эноксапарин 40 мг.

Таблица 1. Результаты клинических исследований фазы III об эффективности и безопасности:

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Популяция, что исследовалась	4541 пациент, которым проводилось тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава			2509 пациентов, которым проводилось тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава			2531 пациент, которому проводилось тотальное эндопротезирование коленного сустава		
Доза и продолжительность лечения после операции	Ривароксабан	Эноксапарин	P	Ривароксабан	Эноксапарин	p	Ривароксабан	Эноксапарин	
	10 мг	40 мг		10 мг	40 мг		10 мг	40 мг	
	1 р/д	1 р/д		1 р/д	1 р/д		1 р/д	1 р/д	1 р/д
	35 ± 4 дні	35 ± 4 дні		35 ± 4 дні	12 ± 2 дні		12 ± 2 дні	12 ± 2 дні	

Все случаи ВТЭ	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Серьезная ВТЭ	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	<0,001
Симптомная ВТЭ	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Массивные кровотечения	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Анализ обобщенных результатов исследований фазы III подтвердил данные, полученные в ходе отдельных исследований по сравнению эффективности ривароксабана 10 мг 1 раз в сутки и эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки, по снижению частоты всех случаев ВТЭ, серьезных ВТЭ и симптоматические ВТЭ.

#### *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 III 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.

Для 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 ( $\geq 2,0$ ). 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 тромбоемболии в зависимости от клинической оценки врача. Лекарственное средство 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 с клиническими проявлениями, определены как совокупность повторного ТГВ или летальной или нелетальной ТЭЛА. Вторичный показатель эффективности определялся как совокупность рецидивов ТГВ, нелетальной 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

потому 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 даты радиомизации (медиана: 351 день). Действие лекарственного средства Ксарелто в дозе 20 мг 1 раз в сутки и в дозе 10 мг 1 раз в сутки сравнивали с действием 100 мг ацетилсалициловой кислоты 1 раз в сутки.

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

В исследовании Einstein DVT (см. Таблицу 2) ривароксабан продемонстрировал не меньшую эффективность, чем эноксапарин/антагонист витамина К по первоначальному показателю эффективности ( $P < 0,0001$ ) (показатель "не уступает"); отношение рисков: 0,680 (0,443-1,042),  $p = 0,076$  (показатель «превосходит»).

Соотношение рисков по предварительно заданной чистой клинической пользой (первичный показатель эффективности плюс массивные кровотечения) составило 0,67 [(95% ДИ (доверительный интервал): 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 эноксапарин/антагонист 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 2. Показатели эффективности и безопасности по данным исследования фазы III Einstein DVT:

Популяция исследования	3449 пациентов с рецидивирующим острым тромбозом глубоких вен	
Терапевтические дозы и продолжительность	Ксарелто <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месяцев N = 1 731	Эноксапарин/ антагонист витамина К <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месяцев N = 1 718
Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Симптоматическая рецидивирующая ТЭЛА	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Симптоматическая рецидивирующая ТГВ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Симптоматическая ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1 %)	0
Летальная ТЭЛА/смертельные случаи, когда наличие ТЭЛА нельзя исключить	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Массивное или клинически значимое немассивное кровотечение	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)

		20
Массивные кровотечения	14 (0,8 %)	(1,2 %)

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

б) 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 3) 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 эноксапарин/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 3. Показатели эффективности и безопасности по данным исследования фазы III Einstein PE:

Популяция исследования	4832 пациенты с острой симптомной ТЭЛА	
	Ксарелто <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месяцев N = 2 419	Эноксапарин/антагонист витамина К <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месяцев N = 2 413
Терапевтические дозы и продолжительность		
Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ**	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Симптоматическая рецидивирующая ТЕЛА	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Симптоматическая рецидивирующая ТГВ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Симптоматическая ТЭЛА и ТГВ	0	2 (<0,1 %)
Летальная ТЭЛА/смертельные случаи, когда наличие ТЭЛА нельзя исключить	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)

Массивное или клинически значимое массивное кровотечение	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Массивные кровотечения	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

б) Эноксапарин не менее 5 дней, затем - антагонист витамина К, 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 4).

Таблица 4. Показатели эффективности и безопасности по данным сводного анализа результатов исследований фазы III Einstein DVT та Einstein PE:

Популяция исследования	8281 пациент с острым рецидивирующим ТГВ или ТЭЛА	
Терапевтические дозы и продолжительность	Ксарелто <sup>а)</sup> 3, 6 или 12 месяцев N = 4 150	Эноксапарин/ антагонист витамина К <sup>б)</sup> 3, 6 или 12 месяцев N = 4 131
Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)

Симптоматическая рецидивирующая ТЭЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Симптоматическая рецидивирующая ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Симптоматическая ТЭЛА и ТГВ	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Летальная ТЭЛА/смертельные случаи, когда наличие ТЭЛА нельзя исключить	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Массивное или клинически значимое немассивное кровотечение	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Массивные кровотечения	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

б) 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 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 5) ривароксабан

продемонстрировал превосходство над плацебо в отношении первичных и вторичных показателей эффективности. Частота явлений главного показателя безопасности (массивные кровотечения) у пациентов, лечившихся ривароксабаном в дозе 20 мг один раз в сутки, была количественно незначительно выше, чем у больных, получавших плацебо.

Частота возникновения явлений вторичного показателя безопасности (массивные или клинически значимые немассивная кровотечения) была выше у пациентов, получавших ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки, чем у пациентов, лечившихся плацебо.

Таблица 5. Показатели эффективности и безопасности по данным исследования фазы III Einstein Extension:

Популяция исследования	1197 пациентов, у которых продолжалось лечение или профилактика рецидивов венозной тромбозной эмболии	
Терапевтические дозы и продолжительность	Ксарелто <sup>а)</sup> 6 или 12 месяцев N = 602	Плацебо 6 или 12 месяцев N = 594
Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ *	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Симптоматическая рецидивирующая ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Симптоматическая рецидивирующая ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Летальная ТЭЛА/смертельные случаи, когда наличие ТЭЛА нельзя исключить	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)

Массивные кровотечения	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Клинически значимые немассивные кровотечения	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

а) Ривароксабан 20 мг один раз в сутки.

\*  $P < 0,0001$  («превосходит»); соотношение рисков: 0,185 (0,087-0,393).

В исследовании Einstein Choice (см. Таблицу 6) 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 6. Показатели эффективности и безопасности по данным исследования фазы III Einstein Choice:

Популяция исследования	3396 пациентов с длительной профилактикой повторного возникновения ТГВ		
Терапевтические дозы	Ксарелто 20 мг 1 раз в сутки N = 1107	Ксарелто 10 мг 1 раз в сутки N = 1127	АСК 100 мг 1 раз в сутки N = 1131
Медиана продолжительности терапии [интерквартильный диапазон]	349 [189-362] дней	353 [190-362] дней	350 [186-362] дней

Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Симптоматическая рецидивирующая ТЭЛА	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Симптоматическая рецидивирующая 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 исходов по всем причинам - 0,5%. В исходных характеристиках пациентов были различия, включая возраст, онкологические заболевания и почечную недостаточность. Для корректировки различий в исходных характеристиках были применены предварительно запланированный стратифицированный анализ по коэффициенту склонности, но, несмотря на это, остаточное отклонение может влиять на результат.

При применении ривароксабана по сравнению с традиционной терапией скорректированы отношение рисков серьезных кровотечений, рецидивирующего 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 антифосфолипидным 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 ривароксабана (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 состояний.

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 состояний. Для ознакомления с информацией об использовании лекарственного средства у детей смотри раздел «Дети».

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция

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

При пероральном применении ривароксабан почти полностью всасывается и его биодоступность после приема доз 2,5 мг и 10 мг высока и составляет 80-100% независимо от приема пищи. Применение таблеток ривароксабана 2,5 мг, 10 мг во время еды не влияет на AUC и C<sub>max</sub> ривароксабана. Препарат Ксарелто®, таблетки 2,5 мг и 10 мг, можно принимать независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана приближается к линейной при применении его в дозах до 15 мг 1 раз в сутки. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 до 40%.



Всасывания ривароксабана зависит от его высвобождения в желудочно-кишечном тракте. Исследования показали снижение AUC на 29% и C<sub>max</sub> на 56% 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. Таким образом, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка из-за возможного снижения абсорбции и соответствующего влияния на экспозицию.

Биодоступность (AUC и C<sub>max</sub>) ривароксабана 20 мг, предназначенного перорально в виде измельченной таблетки, смешанной с яблочным пюре или водой, и введенного через желудочный зонд непосредственно перед приемом жидкой пищи, аналогичная с биодоступностью ривароксабана, принятого в виде целой таблетки.

Учитывая предполагаемый дозопропорционный фармакокинетический профиль ривароксабана, данные по биодоступности, полученные в этом исследовании, вероятно, касаются и низких доз ривароксабана.

### Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связана с белками плазмы, основным связующим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения - средний, V<sub>ss</sub> составляет примерно 50 л.

### Метаболизм и выведение из организма

Ривароксабан выводится преимущественно в виде метаболитов (примерно 2/3 дозы), причем половина из них выводится почками, а другая половина - с калом. 1/3 дозы подлежит прямой почечной экскреции с мочой в виде неизмененного активного вещества, главным образом, с помощью активной почечной секреции.

Метаболизм ривароксабана осуществляют изоферменты CYP 3A4, CYP 2J2, а также ферменты, независимые от системы цитохрома P. Основными участками биотрансформации является морфолинового группа, подвергается окислительному разложению, и амидные группы, подлежащих гидролиза.

Согласно полученным *in vitro* данным, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка резистентности к

раку молочной железы).

Неизменный ривароксабан играет наиболее важную роль в человеческой плазме, важные или активные циркулирующие метаболиты в плазме крови не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет примерно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. После внутривенного применения дозы 1 мг период полувыведения составляет около 4,5 часа.

При пероральном применении элиминация ограничивается скоростью абсорбции. Терминальный период полувыведения ривароксабана из плазмы крови составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов - у пациентов пожилого возраста.

### Особые категории

#### *Пол*

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики не обнаружено.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста концентрации ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых пациентов; среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие пониженного (воображаемого) общего почечного клиренса. Коррекция дозы не требуется.

#### *Масса тела пациента*

Слишком мала или большая масса тела (менее 50 кг или более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (расхождение составляет менее 25%). Коррекция дозы не требуется.

#### *Межэтнические особенности*

Клинически значимых различий фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) ривароксабана у пациентов европейской, афро-американской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдали.

#### *Печеночная недостаточность*

У больных циррозом печени с легкой печеночной недостаточностью (класс А по классификации Чайлд-Пью) наблюдали лишь незначительные различия фармакокинетики ривароксабана (в среднем 1,2-кратное увеличение показателей АUC), что почти совпадали с параметрами, отмеченными в контрольной группе здоровых добровольцев.

У больных циррозом печени с печеночной недостаточностью средней тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя АUC ривароксабана была значительно повышена (2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцев. АUC несвязанного вещества повышалась в

2,6 раза. У этих пациентов также отмечали пониженное выведение ривароксабана с мочой, характерное для пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести. Нет данных по пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

У пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести угнетения активности фактора Ха было выражено сильнее (2,6-кратное различие), чем у здоровых добровольцев. ПЧ также (2,1-кратно) превышал показатели здоровых добровольцев. Пациенты с нарушением функции печени средней тяжести были более чувствительными к ривароксабана, что приводило к более крутой кривой ФК/ФД зависимости между концентрацией и ПЧ.

Препарат Ксарелто® противопоказан к применению пациентам с заболеваниями печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения, в том числе больным циррозом печени класса В и С (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Почечная недостаточность*

Отмечалось увеличение экспозиции ривароксабана, которое коррелирует со снижением функции почек, определяли по КК.

У лиц с легким (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), средней тяжести (клиренс креатинина

30-49 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) нарушением функции почек концентрации ривароксабана в плазме крови (АUC) были в 1,4, 1,5 и 1,6 раза выше по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев. Согласно наблюдалось увеличение фармакодинамических эффектов.

У лиц с легким, средней тяжести или тяжелым нарушением функции почек общее угнетение активности фактора Ха было большим в 1,5, 1,9 и 2 раза

соответственно по сравнению со здоровыми добровольцев; ПЧ подобным образом рос в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно. Данные по пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин отсутствуют.

Учитывая высокое связывание с белками плазмы крови вывода ривароксабана из организма во время диализа маловероятно. Не рекомендуется применять препарат пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин. Ривароксабан следует применять с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Фармакокинетические данные, отмеченные у больных*

У пациентов с ОКС, которые получают ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки с целью профилактики атеротромботических явлений, средний геометрический показатель концентрации (90% прогностический интервал) через 2-4 часа и спустя около 12 часов после приема препарата (время, что примерно отражает достижения максимальной и минимальной концентрации в промежутках между приемами доз) составил 47 (13-123) и 9,2 (4,4-18) мкг/л соответственно.

#### Фармакокинетические/фармакодинамические взаимосвязи

Оценку фармакокинетического/фармакодинамического (ФК/ФД) взаимосвязи между концентрацией ривароксабана в плазме крови и несколькими фармакодинамическими конечными точками (угнетение фактора Ха, ПЧ, АЧТВ, HepTest) проводили после применения широкого диапазона доз (от 5 до 30 мг 2 раза в сутки). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха лучше всего определяется с помощью Emax модели.

Что касается ПЧ, линейная модель пересечения отрезков обычно позволяет получить достоверные данные. В зависимости от различных реагентов для определения ПЧ, угловой коэффициент может существенно отличаться. При применении реагента Neoplastin для измерения ПЧ начальный ПЧ составлял около 13 секунд, а угловой коэффициент - 3-4 секунды/(100 мкг/л). Результаты анализов ФК/ФД взаимосвязей в исследованиях II фазы и III фазы с данными, полученным у здоровых добровольцев.

#### Применение детям

Эффективность и безопасность применения препарата детям не изучали.

#### 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.

Реакции, отмеченные в ходе исследований токсичности многократных доз, были преимущественно обусловлены чрезмерной фармакологической активностью ривароксабана.

Не отмечено никакого влияния на фертильность самцов или самок животных. В ходе исследований на животных наблюдалась репродуктивная токсичность, связанная с фармакологическим механизмом действия ривароксабана (в частности, геморрагические поражения).

При клинически значимых плазменных концентрациях наблюдалась эмбриофетальной токсичность (постимплантационные потери, задержка/прогрессирования окостенения, рассеянные светлоокрашенные пятна) и повышенная частота общих мальформаций и плацентарных изменений. В ходе пренатальных и постнатальных исследований на крысах наблюдалась пониженная жизнеспособность потомства при дозировке, было токсичным для самок.

## **Показания**

- Профилактика венозной тромбоемболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проводят оперативные вмешательства по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоемболии 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 вспомогательным веществам препарата.
- Клинически значимое активное кровотечение.
- Повреждение или состояния, сопровождающиеся значительным риском развития кровотечений. Они могут включать имеющиеся на данный момент

или недавно обнаруженные язвы желудочно-кишечного тракта, злокачественные новообразования с высоким риском кровотечений, недавно перенесенную травму головного или спинного мозга, недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавний внутричерепное кровоизлияние, обнаруженное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или значительные внутриспинальными или внутричерепальном сосудистые аномалии.

- Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами, например с нефракционированным гепарином, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин), производными гепарина (фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан), кроме специфических обстоятельств перехода на антикоагулянтную терапию (см. раздел «Способ применения и дозы») или случаев, когда нефракционированный гепарин назначают в дозе, необходимых для обеспечения функционирования катетера центральных вен или артерий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Сопутствующая терапия ГКС с использованием антиагрегантных средств у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе (см. Раздел «Особенности применения»).
- Сопутствующая терапия ИБС/ОПА с использованием АСК у пациентов с геморрагическим или лакунарным инсультом в анамнезе или с любым инсультом, перенесенным в течение последнего месяца (см. Раздел «Особенности применения»).
- Заболевания печени, ассоциируются с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечений, в том числе цирроз печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. Раздел «Фармакокинетика»).
- 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 с кетоконазолом (400 мг 1 раз в день) или ритонавиром (600 мг 2 раза в день) 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 препарата, что может приводить к повышению риска кровотечения.

Несмотря на это, применение препарата 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 P-gp (см. Раздел «Особенности применения»).

Вещества, которые активно ингибируют только один из путей вывода ривароксабана из организма, CYP3A4 или P-gp, как ожидается, увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме крови меньшей степени.

Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), что является мощным ингибитором CYP3A4 и ингибитором P-gp средней интенсивности, 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 может быть потенциально значимой для пациентов группы высокого риска (по применению пациентам с почечной недостаточностью см. Раздел «Особенности применения»).

Эритромицин (500 мг 3 раза в день), умеренно ингибирует изофермент CYP3A4 и P-gp, вызывал 1,3-кратное увеличение средних равновесных значений AUC и C<sub>max</sub> ривароксабана. Взаимодействие с эритромицином, вероятно, не является клинически значимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимой для пациентов группы высокого риска.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени, в отличие от пациентов с нормальной функцией почек, при применении эритромицина (500 мг 3 раза в день) 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 C<sub>max</sub> ривароксабана в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Влияние эритромицина является аддитивным к явлениям почечной недостаточности (см. Раздел «Особенности применения»).

Флуконазол (400 мг 1 раз в день) считается ингибитором CYP3A4 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 может быть потенциально значимой для пациентов группы 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 активности анти-Ха, не сопровождался дополнительными изменениями результатов анализов на свертываемость крови (ПЧ (протромбиновое время), АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)). Эноксапарин не менял фармакокинетику ривароксабана.

Учитывая повышение риска кровотечений, следует соблюдать осторожность пациентам, которые одновременно получают другие антикоагулянты (см. Раздел «Противопоказания», «Особенности применения»).

### Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

При одновременном применении ривароксабана с ацетилсалициловой кислотой (500 мг) не наблюдалось ни клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия.

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

Необходимо соблюдать осторожность пациентам, которые одновременно получают НПВП (в том числе ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку эти лекарственные средства обычно повышают риск развития кровотечений (см. Раздел «Особенности применения»).



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

Как и при применении других антикоагулянтов, существует вероятность повышения риска развития кровотечений у пациентов, одновременно принимающих СИОЗС или ИЗЗСН вследствие влияния последних на тромбоциты. При одновременном применении с ривароксабаном в ходе клинических исследований наблюдался количественно высокий уровень крупных и незначительных клинически значимых кровотечений во всех группах терапии.

### Варфарин

При переходе пациентов с варфарина (МНО 2,0-3,0) на ривароксабан (20 мг) или ривароксабана (20 мг) в варфарин (МНО 2,0-3,0) увеличивался протромбиновое время/МНО (тест Neoplastin) более как аддитивно (индивидуальные значения международного нормализованного отношения (МНО) достигали 12), тогда как влияние на АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП) были аддитивными.

Если необходимо оценить фармакодинамические эффекты ривароксабана во время периода перехода, можно определить подавление активности фактора Ха, PiCT и НерTest, поскольку варфарин не влияет на результаты этих тестов. Начиная с 4 суток после отмены варфарина все тесты (включая ПО, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭТП) отражают лишь эффект ривароксабана.

Если необходимо определять фармакодинамические эффекты варфарина во время периода перехода, можно использовать тест МНО при минимальной плазменной концентрации 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, сильного индуктора CYP3A4, приводило к приблизительно 50% снижению 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 симптомов тромбоза.

### Другие препараты сопутствующей терапии

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатина (субстрат CYP3A4 и P-gp) или омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не угнетает и не индуцирует одну из основных изоформ CYP, например CYP3A4.

Не отмечено каких-либо клинически значимых взаимодействий с пищей (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

### Влияние на лабораторные параметры

Влияние на результаты проб свертывания (ПЧ, АЧТВ, Нер Test) является предусмотренным учитывая механизм действия ривароксабана (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

## **Особенности применения**

У пациентов с ОКС изучались эффективность и безопасность применения препарата Ксарелто® 2,5 мг вместе с антитромбоцитарных средств АСК или АСК с клопидогрелем/тиклопидином. Лечение в комбинации с другими антиагрегантными препаратами, например празугрелем или тикагрелором, не исследовалась и поэтому не рекомендуется применять такую терапию.

У пациентов с высоким риском ишемических явлений с ИБС/ОПА эффективность и безопасность препарата Ксарелто® 2,5 мг исследовались только при применении в комбинации с АСК.

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

### Риск развития кровотечений

Как и при применении других антикоагулянтов, пациенты, принимающие препарат Ксарелто®, должны 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 препарата

Ксарелто® следует прекратить (см. Раздел «Передозировка»).

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 длительной терапии ривароксабаном на фоне одно- или двухкомпонентной антиагрегантной терапии.

Поэтому дополнительно к надлежащему клинического наблюдения в соответствующих случаях целесообразно проведение лабораторного контроля показателей гемоглобина/гематокрита с целью выявления скрытых кровотечений и определения клинической значимости явных кровотечений.

В определенных категорий пациентов, согласно указанным ниже, наблюдается повышенный риск развития кровотечений. Учитывая этот факт целесообразность применения препарата Ксарелто® в комбинации с двухкомпонентной антиагрегантной терапии пациентам с известным повышенным риском возникновения кровотечения должно быть тщательно взвешенная с учетом пользы по предупреждению атеротромботических явлений.

Кроме этого, такие пациенты после начала лечения должны находиться под пристальным 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 регулярного мониторинга его экспозиции, определение уровня ривароксабана с помощью откалиброванных количественных тестов антифактора Ха может оказаться полезным в исключительных ситуациях, когда сведения об экспозиции ривароксабана могут 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 препарат Ксарелто® пациентам с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Не рекомендуется назначать пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин (см. Разделы «Способ

применения и дозы», «Фармакологические свойства»).

Препарат Ксарелто® необходимо применять с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), которые попутно применяют препараты, приводящие к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Назначение препарата Ксарелто® пациентам, которые получают системное лечение противогрибковыми препаратами азольные группы (например кетоконазол, итраконазол, вориконазолом и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеазы (например ритонавиром), не рекомендуется.

Эти лекарственные средства являются активными ингибиторами одновременно изоферментов CYP 3A4 и P-gp. Как следствие, эти лекарственные средства могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что может приводить к повышению риска кровотечения (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Необходимо с осторожностью назначать ривароксабан пациентам, которые одновременно применяют лекарственные средства, влияющие на гемостаз, например НПВП, АСК и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИЗЗСН).

При назначении пациентам с риском язвенной болезни желудочно-кишечного тракта следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты, получающие лечение препаратом Ксарелто® и АСК или препаратом Ксарелто®, АСК и клопидогрелем/тиклопидином должны продолжать предварительно начатое лечение НПВП в качестве сопутствующей терапии только в том случае, если польза от его применения превышает риск кровотечения.

### Другие факторы риска развития кровотечений

- Препарат Ксарелто®, как и другие антитромботические препараты не рекомендуется применять при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, в том числе при наличии:

- врожденной или приобретенной патологии свертывания крови
- неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии;
- другой желудочно-кишечного заболевания без язв в активной стадии, может потенциально приводить к геморрагическим осложнениям (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистой ретинопатии;
- бронхоэктаза или легочного кровотечения в анамнезе.

Следует с осторожностью назначать пациентам с ОКС и ИБС/ОПА, которые имеют:

- возраст <sup>3</sup> 75 лет и одновременно получают только АСК или АСК с клопидогрелем или тиклопидином. Необходимо регулярно проводить оценку польза/риск проведенного лечения у каждого отдельного пациента;
- низкую массу тела (<60 кг) и одновременно получают только АСК или АСК с клопидогрелем или тиклопидином;
- ИБС с тяжелой симптомной сердечной недостаточностью. Данные исследования свидетельствуют о том, что такие пациенты могут получить меньшую пользу от лечения ривароксабаном (см. Раздел «Фармакологические»).

#### 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 препарат Ксарелто® обеспечивает достаточную антикоагуляции у этой группы пациентов. Не рекомендуется применять препарат Ксарелто® для лечения таких пациентов.

#### Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Не рекомендуется применение прямых пероральных антикоагулянтов, включая ривароксабан, пациентам с тромбозом в анамнезе с диагностированным антифосфолипидным 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 сравнении с таковыми при терапии антагонистами витамина К.

## Пациенты с инсультом и/или ТИА в анамнезе

### Пациенты с острым коронарным синдромом

Препарат Ксарелто® 2,5 мг противопоказан пациентам с ОКС и инсультом или ТИА в анамнезе (см. Раздел «Противопоказания»). Изучали единичные случаи применения препарата у пациентов с ОКС и инсультом или ТИА в анамнезе, но имеющиеся ограниченные данные по эффективности указывают на отсутствие преимуществ такого лечения в указанной подгруппе пациентов.

### Пациенты с ишемической болезнью сердца/заболеванием периферических артерий

Пациенты с ишемической болезнью сердца/заболеванием периферических артерий с геморрагическим или лакунарным инсультом в анамнезе или с ишемическим нелакунарным инсультом перенесенным в течение последнего месяца, не исследовали (см. Раздел «Противопоказания»).

### Спинальная (эпидуральная/спинальная) анестезия или пункция

При нейроаксиальной анестезии (эпидуральной/спинальной анестезии) или выполнении спинальной/эпидуральной пункции существует риск развития эпидуральной или спинальной 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 одновременном применении лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Травматическая или повторная эпидуральная или спинальная пункция также может способствовать повышению риска указанных осложнений.

Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления симптомов неврологических расстройств (таких как онемение или ощущение слабости в ногах, дисфункция 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 препарата Ксарелто® 2,5 мг в комбинации с АСК или АСК с клопидогрелем или тиклопидином 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 «Фармакокинетические свойства»). Однако точное время достижения достаточного снижения антикоагулянтного эффекта у каждого пациента не известен.

Следует прекратить применение ингибиторов агрегации тромбоцитов согласно рекомендациям изложенным в инструкции по применению соответствующего лекарственного средства.

Рекомендации по дозировке препарата до и после инвазивных процедур и оперативного вмешательства

В случае необходимости инвазивных процедур или хирургических вмешательств прием препарата Ксарелто® 2,5 мг следует прекратить как минимум за 12 часов до начала вмешательства, если это возможно и базируется на клиническом решении врача.

Если оперативное вмешательство можно отсрочить и антитромбоцитарных эффект не соответствует необходимому уровню, прием ингибиторов агрегации тромбоцитов необходимо прекратить в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Если процедуру нельзя отложить, следует оценить повышение риска возникновения кровотечения в зависимости от срочности вмешательства.

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

#### Пациенты пожилого возраста

Риск развития кровотечений может увеличиваться с возрастом (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

#### 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 любых других признаках гиперчувствительности в сочетании с поражением слизистой оболочки следует прекратить применение ривароксабана.

#### Информация о вспомогательных веществах

Препарат Ксарелто® содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, сопровождающимися непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы, не должны применять этот препарат.

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

Препарат Ксарелто® проявляет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Сообщалось о таких побочных реакциях, как синкопальное состояние (редко) или головокружение (часто) (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациентам, у которых отмечаются такие побочные реакции, не следует управлять автомобилем или работать с механизмами.

#### **Применение в период беременности или кормления грудью**

##### Беременность

Эффективность и безопасность применения препарата Ксарелто® беременным женщинам не установлены. Результаты исследований на животных указывают на репродуктивную токсичность (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Учитывая потенциальную репродуктивную токсичность, риск кровотечений и данные о прохождении ривароксабана через плаценту применения препарата Ксарелто® во время беременности противопоказано (см. «Противопоказания»).



Женщинам репродуктивного возраста следует избегать беременности во время лечения ривароксабаном.

### Кормление грудью

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

### Фертильность

Специальные исследования влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводили. При исследовании фертильности у самцов и самок животных не было отмечено никаких изменений (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

### Женщины репродуктивного возраста/Контрацепция

Женщинам репродуктивного возраста следует применять препарат Ксарелто® только с эффективной контрацепцией.

## **Способ применения и дозы**

### Дозировка

*Профилактика венозной тромбэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проводят оперативные вмешательства по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов*

Рекомендуемая доза составляет 10 мг ривароксабана перорально 1 раз в сутки. Первую дозу следует принимать через 6-10 часов после операции при условии эффективного гемостаза.

Продолжительность лечения определяется в зависимости от индивидуального риска пациента и типа ортопедического оперативного вмешательства.

После вмешательства по поводу замены тазобедренного сустава рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель.

После замены коленного сустава рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.

В случае пропуска приема таблетки пациенту следует принять Ксарелто® немедленно и на следующий день продолжить лечение с приемом 1 раз в сутки, как и к пропуску приема.

### *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 для пациентов с ТГВ или ТЭЛА при наличии временных факторов риска (например, недавно перенесенная операция или травма). Долгосрочную терапию следует назначать для пациентов 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, пациентов с сопутствующими заболеваниями, а также для пациентов, перенесших рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне применения лекарственного средства Ксарелто® 10 мг один раз в сутки с целью 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 дозировки	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

Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После завершения терапии ТГВ и ТЭЛА продолжительностью не менее 6 месяцев.	10 мг один раз в сутки или 20 мг один раз в сутки	10 мг или 20 мг
-----------------------------------	--	---	-----------------

В случае пропуска приема таблетки лекарственного средства Ксарелто® по 15 мг во время лечения по 15 мг лекарственного средства дважды в сутки (1-21 день) пациент должен немедленно принять таблетку лекарственного средства 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 таблетку лекарственного средства Ксарелто® немедленно и на следующий день продолжить лечение с приемом 1 раз в сутки в соответствии с рекомендуемой дозировкой. Не следует принимать двойную дозу в тот же день, чтобы компенсировать пропущенную таблетку.

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

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

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 последний начинают принимать одновременно с Ксарелто®, пока показатель МНО не будет представлять  $\geq 2$ .

В течение первых двух дней периода перехода можно применять стандартное дозирования антагониста витамина К. В дальнейшем дозировка антагониста витамина К корректируется в зависимости от значения МНО.

Пока пациент одновременно применяет препарат 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»).

Для профилактики ВТЭ у взрослых пациентов, которым проводят оперативные вмешательства по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов: при назначении больным с почечной недостаточностью легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) или среднего (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) степени тяжести коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Для лечения ТГВ, ТЭЛА и профилактики повторного возникновения ТГВ и ТЭЛА: при назначении пациентам с почечной недостаточностью легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) степени тяжести коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с почечной недостаточностью средней (КК 30-49 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) степени: в течение первых 3 недель должны получать лекарственное средство Ксарелто® по 15 мг дважды в сутки. В дальнейшем, при рекомендуемой дозе 20 мг один раз в сутки, следует рассмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в сутки, если оценен риск кровотечения превышает риск рецидива ТГВ и ТЭЛА.

Рекомендация по применению 15 мг основывается на фармакокинетическом моделировании и не исследовалась в клинических условиях (см. Разделы «Особенности применения», «Фармакологические» и «Фармакокинетика»).

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

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, ассоциируются с коагулопатией, которая приводит к клинически значимого риска 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»).

## Способ применения

Для перорального применения.

Лекарственное средство Ксарелто® , 10 мг, можно принимать независимо от приема пищи (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «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.

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 (см. Раздел «Фармакокинетика»).

## **Дети**

Эффективность и безопасность применения препарата Ксарелто® детям изучали. Данные по этому поводу отсутствуют. Поэтому не рекомендуется применять препарат Ксарелто® детям.

## **Передозировка**

В зафиксированных редких случаях передозировки до 600 мг не наблюдали таких осложнений, как кровотечение или других побочных реакций. Вследствие ограниченной абсорбции при введении препарата 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 препарата для уменьшения всасывания ривароксабана можно применять активированный уголь.

### Лечение кровотечений

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

В случае необходимости можно провести надлежащее симптоматическое лечение, например механическую компрессию при интенсивной кровотечении из носа, хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечения, восстановление водно-электролитного баланса и гемодинамическую поддержку, переливание препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы в зависимости от ассоциированной анемии или коагулопатии) 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 специальных прокоагулянтные препаратов обратного действия, таких как концентрат протромбинового комплекса (PCC), концентрат активированного протромбинового комплекса (APCC) или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa).

Однако клинический опыт применения этих лекарственных средств при передозировке ривароксабана ограничен. Рекомендации также основаны на ограниченных доклинических данных. Решение о коррекции дозы рекомбинантного фактора VIIa и титрования принимают учитывая степень 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 аминокaproновой кислоты и аprotинина пациентам, которые получают ривароксабан.

Научного обоснования целесообразности или опыта применения системного гемостатического препарата 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**

### Обобщенный профиль безопасности

Безопасность ривароксабана изучали в 13 исследованиях III фазы с участием 53103 пациентов, получавших терапию ривароксабаном (см. Таблицу 5).

Таблица 5. Количество пациентов, общая суточная доза и максимальная продолжительность лечения в течение исследований III фазы:

<b>Показания</b>	<b>Количество пациентов*</b>	<b>Общая суточная доза*</b>	<b>Максимальная длительность лечения*</b>
Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проводят оперативные вмешательства по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов	6097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у соматических больных	3997	10 мг	39 дней
Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЕЛА) и профилактика рецидива	6790	1-21 день: 30 мг 22 день и дальше: 20 мг После не менее 6 месяцев: 10 мг або 20 мг	21 месяц



Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	7750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов после перенесенного ОКС	10225	5 мг или 10 мг соответственно, одновременно с АСК или с АСК и клопидогрелем или тиклопидином	31 месяц
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов с ИБС/ОПА	18244	5 мг одновременно с АСК или 10 мг	47 месяцев

\*Пациенты, получившие хотя бы одну 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 побочным реакций») (см. Таблицу 6). Частыми были сообщения о носовые кровотечения (4,5%) и кровотечения желудочно-кишечного тракта (3,8%).

Таблица 6. Частота развития кровотечений \* и анемии у пациентов, получавших ривароксабан в течение исследований III фазы

Показания	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбоемболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проводят оперативные вмешательства по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов	6,8% пациентов	5,9% пациентов

Профилактика венозной тромбозной эмболии в соматических пациентов	12,6% пациентов	2,1% пациентов
Лечение ТГВ, ТЕЛА 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 пациентов после перенесенного 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-років	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 информации о побочных явлениях.

Ниже в таблице 7 приведены побочные реакции, возникающие при применении препарата Ксарелто®. Побочные реакции распределены по классам систем органов (MedDRA) и частотой. Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); редкие ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); единичные ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); редкие ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть установлена, по имеющимся данным).

Таблица 7. Все побочные реакции, отмечались у пациентов, принимавших участие в исследованиях III фазы \* или в послерегистрационный период

Часто	Нечасто	Единично	Редко	Частота неизвестна
Со стороны кровеносной и лимфатической систем				

Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)	Тромбоцитоз (включая увеличение количества тромбоцитов) А, тромбоцитопения			
Со стороны иммунной системы				
	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический и аллергический отек		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
Со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Мозговые и внутричерепные кровоизлияния, синкопальное состояние			
Со стороны органов зрения				
Глазное кровоизлияние (включая кровоизлияние в конъюнктиву)				
Сердечные нарушения				
	Тахикардия			

Сосудистые нарушения

Артериальная гипотензия, гематома				
-----------------------------------	--	--	--	--

Респираторные расстройства, патология органов средостения и грудной клетки

Носовое кровотечение, кровохарканье				
-------------------------------------	--	--	--	--

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Кровотечения из десен, желудочно-кишечные кровотечения (включая ректальную кровотечение), боль в желудочно-кишечном тракте и в области живота, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота	Сухость во рту			
---	----------------	--	--	--

Гепатобилиарные нарушения

Повышение уровня трансаминаз	Печеночная недостаточность, повышение уровня билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы крови <sup>А</sup> , повышение активности гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ) <sup>А</sup>	Желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (с или без одновременного повышения активности АЛТ), холестаза, гепатит (включая гепатоцеллюлярная поражения)		
------------------------------	--	---	--	--

Со стороны кожи и подкожной ткани

Зуд (включая редкие случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожный и подкожный кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
--	------------	--	---	--

Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной и костной ткани

Боль в конечностях <sup>А</sup>	Гемартроз	Кровоизлияния в мышцы		Комплексное поражение кровеносных сосудов
---------------------------------	-----------	-----------------------	--	---

Со стороны почек и мочевыводящих путей

<p>Урогенитальные кровотечения (включая гематурию и менорагиюВ), нарушение функции почек (включая повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови)</p>				<p>Поче недо поче недо всле кров прич гипо</p>
<p>Системные нарушения</p>				
<p>Гарячка<sup>А</sup>, периферический отек, общее ухудшение самочувствия и снижение активности (включая утомляемость и астению)</p>	<p>Плохое самочувствие (включая недомогание)</p>	<p>Локализованный отек <sup>А</sup></p>		
<p>Результаты анализов</p>				
	<p>Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) , повышение уровня липази, повышение уровня амилазы<sup>А</sup></p>			
<p>Травмы, отравления, процедурные осложнения</p>				

Постпроцедурна кровотечение (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), синяки, секреция из раны <sup>А</sup>		Сосудистая псевдо- аневризма <sup>С</sup>	
--	--	---	--

<sup>А</sup> Наблюдались во время профилактики ВТЭ у взрослых пациентов, которым проводилось плановое оперативное вмешательство по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов.

<sup>В</sup> Наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактики рецидивов очень часто у женщин в возрасте <55 лет.

<sup>С</sup> Определялись как редкие при проведении профилактики атеротромботических явлений у пациентов, перенесших ОКС (после ЧКВ).

\* Было применено заранее определенный избирательный подход к сбору информации о побочных реакциях. Поскольку частоты побочных реакций не увеличились и не было идентифицировано новых побочных реакций данные исследования COMPASS не был включен для расчета частоты в данной таблице.

#### Информация по отдельным побочным реакциям

Учитывая фармакологический механизм действия ривароксабана, применение препарата Ксарелто® может ассоциироваться с повышенным риском возникновения внутренней или открытой кровотечения в любых тканях и органах, что может приводить к постгеморрагической анемии. Симптомы и степень тяжести (включая летальные исходы) зависят от локализации и выраженности кровотечения и/или анемии (см. Раздел «Передозировка/Лечение кровотечения»).

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

целесообразно проводить лабораторный контроль показателей гемоглобина/гематокрита с целью выявления скрытых кровотечений и 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»). Возможно увеличение интенсивности и/или продолжительности 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.

При применении препарата Ксарелто® сообщалось 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 применения препарата. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

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

#### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной упаковке.

#### **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](#).