

## **Состав**

*действующее вещество:* rivaroxaban;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг ривароксабана;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, железа оксид желтый (Е 172), полиэтиленгликоль, титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с треугольником и цифрой 2,5 с одной стороны и крестообразным логотипом «Байер» – с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Код АТХ В01А F01.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при пероральном применении. Блокировка активности фактора Ха прерывает внутренние и внешние пути коагуляционного каскада, в результате чего угнетается формирование тромбина и образование тромба. Ривароксабан непосредственно не ингибирует активность тромбина (активированного фактора II) и не влияет на тромбоциты.

### Фармакодинамические эффекты

При применении людям наблюдается дозозависимое подавление активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, достоверно коррелирующее с концентрацией в плазме крови ( $r=0,98$ ), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реагентов результаты будут иными. Показания по протромбиновому времени следует оценивать в секундах, поскольку МНВ (международное нормализованное отношение) откалиброваны и провалидированы только для кумаринов и не могут

применяться для других антикоагулянтов.

В ходе клинико-фармакологического исследования угнетение фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев (n=22) проводилась оценка влияния однократных доз (50 МЕ/кг) концентратов протромбинового комплекса (РСС) двух разных типов: РСС из 3 факторов (Х факторы I ) и РСС из 4 факторов (факторы II, VII, IX и X). При применении РСС из 3 факторов наблюдалось снижение средних значений ПЧ (Neoplastin) примерно на 1,0 секунды за 30 минут, а на фоне РСС из 4 факторов такие значения снизились на примерно 3,5 секунды. В то же время РСС из 3 факторов имело более мощное и более быстрое общее влияние на угнетение изменений в образовании эндогенного тромбина, чем РСС из 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 рамках стандартной клинической практики проведение 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

### Острый коронарный синдром (ОКС)

Клинические исследования ривароксабана были проведены с целью определения эффективности препарата Ксарелто для предотвращения смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов, недавно перенесших ОКС (инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST [STEMI], инфаркт миокарда NSTEMI] или нестабильная стенокардия [НС]). В ходе базового двойного слепого исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51 15526 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для лечения в одной из трех групп: Ксарелто 2,5 мг перорально дважды в день, Ксарелто 5 мг перорально дважды в день или плацебо дважды в день, применявшиеся вместе либо только с ацетилсалициловой кислотой (АСК), либо с АСК и тиенопиридином (клопидогрелем или тиклопидином). Пациенты с ОКС в возрасте до 55 лет имели либо сахарный диабет, либо инфаркт миокарда в анамнезе. Средняя продолжительность терапии составила 13 месяцев и общая продолжительность терапии составила около 3 лет. 93,2% пациентов получали АСК как сопутствующую терапию плюс тиенопиридин и 6,8% – только АСК. Среди пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, 98,8% получали клопидогрель, 0,9% - тиклопидин и 0,3% - празугрель. Пациенты получали

первую дозу Ксарелто в течение периода от 24 часов до 7 дней (в среднем 4,7 дня) после госпитализации, но как можно скорее после стабилизации ОКС, включая процедуру реваскуляризации и когда парентеральная антикоагулянтная терапия может быть прекращена.

Оба режима приема ривароксабана (2,5 мг дважды в день и 5 мг дважды в день на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии) были эффективны для дальнейшего снижения частоты сердечно-сосудистых событий. Поскольку режим приема ривароксабана 2,5 мг дважды в день приводил к снижению летальности и были получены данные о меньшем риске кровотечений при применении ривароксабана в более низкой дозе, препарат Ксарелто следует применять в дозе 2,5 мг дважды в день в комбинации с АСК или с АСК и клопидогрелем/тиклопидином для профилактики атеротромботических явлений у взрослых пациентов после ОКС с повышенным уровнем сердечных биомаркеров.

По сравнению с плацебо препарат Ксарелто значительно снижал частоту летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или инсульта (первичная комбинированная конечная точка). Преимущество было обусловлено уменьшением количества летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и проявилось довольно рано с сохранением стабильного лечебного эффекта в течение всего периода терапии (см. таблицу 1). Частота случаев массивного кровотечения, не связанного с аортокоронарным шунтированием, по определению TIMI (основной показатель безопасности) была выше у пациентов, получавших препарат Ксарелто, чем у пациентов, которым было назначено плацебо (см. таблицу 1). Однако разница в частоте развития летальных кровотечений, артериальной гипотензии, требующей лечения внутривенными инотропными препаратами и хирургического вмешательства для остановки кровотечения, в группе Ксарелто и плацебо была статистически незначимой.

Таблица 1. Показатели эффективности согласно исследованию III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51

| Объект исследования | Пациенты с недавно перенесенным ОКСа                    |                       |
|---------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|
| Лечебная доза       | Ксарелто 2,5 мг 2 рази на добу,<br>N=5114, n (%)        | Плацебо<br><br>N=5113 |
|                     | Относительный риск (95 % ДИ)<br>значение p <sup>b</sup> | n (%)                 |

|                                                                          |                                              |             |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|
| Смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда или инсульт | 320 (6,3 %)<br>0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*  | 376 (7,4 %) |
| Смерть по какой-либо причине, инфаркт миокарда или инсульт               | 320 (6,3 %)<br>0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*  | 386 (7,5 %) |
| Смерть от сердечно-сосудистого заболевания                               | 94 (1,8 %)<br>0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**  | 143 (2,8 %) |
| Смерть по какой-либо причине                                             | 103 (2,0 %)<br>0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002** | 153 (3,0 %) |

a модифицированный анализ популяции всех рандомизированных пациентов

b по сравнению с плацебо; значение p для логрангового критерия

\* статистическое преимущество

\*\* номинальная значимость

Таблица 2. Показатели безопасности по данным исследования III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51

| Объект исследования                                                                       | Пациенты с недавно перенесенным ОКСа                                                      |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Лечебная доза                                                                             | Ксарелто 2,5 мг 2 раза в сутки, N=5115, n (%)<br>Относительный риск (95 % ДИ) значение pb | Плацебо<br>N=5125<br>n (%) |
| Массивные кровотечения, не связанные с аорто-коронарным шунтированием по определению TIMI | 65 (1,3 %)<br>3,46 (2,08; 5,77) p = <0,00                                                 | 19 (0,4 %)                 |
| Летальные кровотечения                                                                    | 6 (0,1 %)<br>0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450                                                  | 9 (0,2 %)                  |
| Симптомное внутричерепное кровоизлияние                                                   | 14 (0,3 %)<br>2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037                                                 | 5 (0,1 %)                  |

|                                                                                            |            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|
| Артериальная гипотензия, которая нуждалась в лечении внутривенными инотропными препаратами | 3 (0,1 %)  | 3 (0,1 %) |
| Хирургическое вмешательство по поводу непрекращающегося кровотечения                       | 7 (0,1 %)  | 9 (0,2 %) |
| Переливание более 4 единиц крови в течение 48 часов                                        | 19 (0,4 %) | 6 (0,1 %) |

a популяция пациентов, в которой проводится оценка безопасности и получающая лечение

b по сравнению с плацебо; значение p для логрангового критерия

\* статистически значимый показатель

### Ишемическая болезнь сердца (ИБС)/заболевание периферических артерий (ЗПА)

В ходе исследования III фазы COMPASS (27395 пациентов) продемонстрирована эффективность и безопасность препарата Ксарелто для профилактики сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта у пациентов с ИБС или симптомным заболеванием периферических артерий (ЗПА) с высоким риском ишемических явлений. Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 23 месяцев и максимум – 3,9 года.

Пациенты без необходимости длительного лечения ингибиторами протонной помпы были рандомизированы для получения пантопразола или плацебо. Все пациенты (78,0% мужчины, 22,0% женщины) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для лечения в одной из трех групп: Ксарелто 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с АСК 100 мг 1 раз в день, Ксарелто 5 мг 2 раза в день или только АСК 100 мг 1 раз в день и соответствующие плацебо.

Пациенты с ИБС имели ИБС с многососудистым поражением и/или перенесенный инфаркт миокарда. Для пациентов младше 65 лет необходимыми критериями включения в исследование были атеросклероз с привлечением по меньшей мере двух сосудистых бассейнов или по меньшей мере с двумя дополнительными факторами риска.

Пациенты с заболеванием периферических артерий имели или перенесены хирургические вмешательства, такие как коронарное шунтирование или перкутанная транслюминарная ангиопластика, или ампутацию стопы в связи с заболеванием артериальных сосудов, или перемежающуюся хромоту с концом артериального давления нижних или значимый стеноз периферической артерии, или перенесенную каротидную реваскуляризацию, или бессимптомный стеноз

сонной артерии  $\geq 50\%$ .

Критериями исключения были, в частности, необходимость назначения двойной антиагрегантной терапии или других не-АСК антиагрегантов или пероральных антикоагулянтов. Также исключались пациенты с высоким риском развития кровотечений или сердечной недостаточностью с фракцией выброса  $< 30\%$ , или III или IV функциональным классом по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, или любым перенесенным в течение последнего месяца ишемическим нелакунарным инсультом, или геморрагическим или геморрагическим. анамнезии.

Препарат Ксарелто 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с АСК 100 мг 1 раз в день превышал АСК 100 мг в снижении риска комбинации событий сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта (см. таблицу 3).

У пациентов, лечившихся препаратом Ксарелто 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с АСК

100 мг 1 раз в день по сравнению с АСК 100 мг, отмечалась достоверно более высокая частота событий первичного показателя безопасности (массивное кровотечение по модифицированному определению ISTH) (см. таблицу 4).

Преимущество препарата Ксарелто 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с АСК 100 мг 1 раз в день по сравнению с АСК 100 мг наблюдалось для первичного показателя эффективности  $BP = 0,89$  (95% ДИ 0,7-1,1) в пациентов  $\geq 75$  лет (частота событий 6,3% по сравнению с 7,0%) и  $BP=0,70$  (95% ДИ 0,6-0,8) у пациентов  $< 75$  лет (3,6% по сравнению с 5,0%). Повышение риска событий массивного кровотечения по модифицированному определению ISTH составило  $BP=2,12$  (95% ДИ 1,5-3,0) у пациентов  $\geq 75$  лет (5,2% по сравнению с 2,5%) и  $BP=1,53$  (95% ДИ 1,2-1,9) у пациентов  $< 75$  лет (2,6% по сравнению с 1,7%).

Применение пантопразола в дозе 40 мг один раз в сутки дополнительно к антитромботическому лекарственному средству у пациентов, не имевших клинической потребности в ингибиторах протонной помпы, не выявило преимуществ в профилактике поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (а именно совокупности событий кровотечения из верхних отделов). - кишечника тракта, язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта или обструкции или перфорации верхних отделов желудочно-кишечного тракта); частота событий со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта составляла 0,39 на 100 пациенто-лет в группе применения пантопразола в дозе 40 мг один раз в сутки и 0,44 на 100 пациенто-лет в группе применения плацебо один раз в сутки.

Таблица 3. Показатели эффективности по данным исследования III фазы COMPASS

| Объект исследования                                                      | Пациенты с ИБС/ЗПА а                                                                   |       |                                    |       |                   |              |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|-------------------|--------------|
|                                                                          | Ксарелто 2,5 мг<br>2 раза в сутки в комбинации с АСК<br>100 мг 1 раз в сутки<br>N=9152 |       | АСК 100 мг 1 раз в сутки<br>N=9126 |       |                   |              |
|                                                                          | Пациенты с явлениями                                                                   | КМ %  | Пациенты с явлениями               | КМ %  | ВР (95% ДИ)       | значение p b |
| Инсульт, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистого заболевания | 379 (4,1%)                                                                             | 5,20% | 496 (5,4%)                         | 7,17% | 0,76 (0,66; 0,86) | p = 0,00004* |
| Инсульт                                                                  | 83 (0,9%)                                                                              | 1,17% | 142 (1,6%)                         | 2,23% | 0,58 (0,44; 0,76) | p = 0,00006  |
| Инфаркт миокарда                                                         | 178 (1,9%)                                                                             | 2,46% | 205 (2,2%)                         | 2,94% | 0,86 (0,70; 1,05) | p = 0,1445   |
| Смерть от сердечно-сосудистого заболевания                               | 160 (1,7%)                                                                             | 2,19% | 203 (2,2%)                         | 2,88% | 0,78 (0,64; 0,96) | p = 0,02053  |
| Смерть по какой-либо причине                                             | 313 (3,4%)                                                                             | 4,50% | 378 (4,1%)                         | 5,57% | 0,82 (0,71; 0,96) |              |
| Острая ишемия конечности                                                 | 22 (0,2%)                                                                              | 0,27% | 40 (0,4%)                          | 0,60% | 0,55 (0,32; 0,92) |              |

а статистический анализ всех рандомизированных пациентов, первичный анализ

б по сравнению с АСУ 100 мг; значение р для логрангового критерия

\* статистически превосходящее снижение частоты событий первичного показателя эффективности

ДИ – доверительный интервал

КМ % – оценка кумулятивного риска, рассчитанная на 900-м дне по Каплану-Майеру

Таблица 4. Показатели безопасности по данным исследования III фазы COMPASS

| <b>Объект исследования</b>                                      | <b>Пациенты с ИБС/ЗПАа</b>                                                                                                 |                                                                         |                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                 | <i>Ксарелто 2,5 мг<br/>2 раза в сутки в комбинации с АСК<br/>100 мг 1 раз в сутки, N=9152<br/>п (кумулятивный риск, %)</i> | <i>АСК 100 мг 1 раз в сутки<br/>N=9126<br/>п (кумулятивный риск, %)</i> | <i>Относительный риск (95% ДИ)<br/>значение рb</i> |
| Массивные кровотечения (модифицированное определение, ISTH)     | 288 (3,9%)                                                                                                                 | 170 (2,5%)                                                              | 1,70 (1,40;2,05)<br>р < 0,00001                    |
| Летальные кровотечения                                          | 15 (0,2%)                                                                                                                  | 10 (0,2%)                                                               | 1,49 (0,67;3,33)<br>р = 0,32164                    |
| Симптоматическое кровотечение в критический орган (нелетальное) | 63 (0,9%)                                                                                                                  | 49 (0,7%)                                                               | 1,28 (0,88;1,86)<br>р = 0,19679                    |

|                                                                                                                                                |            |            |                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|---------------------------------|
| Кровотечение в месте хирургического вмешательства, которое требует повторного оперативного вмешательства (нелетальное, не в критический орган) | 10 (0,1%)  | 8 (0,1%)   | 1,24 (0,49;3,14)<br>p = 0,65119 |
| Кровотечение, приведшее к госпитализации (нелетальное, не в критический орган, не требует повторного оперативного вмешательства)               | 208 (2,9%) | 109 (1,6%) | 1,91 (1,51;2,41)<br>p < 0,00001 |
| С пребыванием в госпитале ночью                                                                                                                | 172 (2,3%) | 90 (1,3%)  | 1,91 (1,48;2,46)<br>p < 0,00001 |
| Без пребывания в госпитале ночью                                                                                                               | 36 (0,5%)  | 21 (0,3%)  | 1,70 (0,99;2,92)<br>p = 0,04983 |
| Массивное желудочно-кишечное кровотечение                                                                                                      | 140 (2,0%) | 65 (1,1%)  | 2,15 (1,60;2,89)<br>p < 0,00001 |
| Массивное внутричерепное кровотечение                                                                                                          | 28 (0,4%)  | 24 (0,3%)  | 1,16 (0,67;2,00)<br>p = 0,59858 |

a статистический анализ всех рандомизированных пациентов, первичный анализ

b по сравнению с АСУ 100 мг; значение p для логрангового критерия

ДИ – доверительный интервал

Кумулятивный риск – оценка по Каплану-Майеру на 30 месяцев

ISTH – Международное общество по изучению тромбоза и гемостаза

ИБС с сердечной недостаточностью

Исследование COMMANDER HF включало 5022 пациента с сердечной недостаточностью и выраженной ишемической болезнью сердца после госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН), рандомизированных в группу, получавшую ривароксабан 2,5 мг дважды в день (N = 2507) получала плацебо (N=2515). Общая медиана продолжительности лечения составила 504 дня.

У пациентов должна быть симптомная СН в течение как минимум 3 месяцев с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ)  $\leq 40\%$ , задокументированной в течение года накануне включения в исследование. В начале исследования медиана фракции выброса составила 34% (IQR: 28-38%); 53% пациентов имели СН III или IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Первичный анализ эффективности (т.е. совокупность событий смерти по всем причинам, ИМ или инсульта) не показал статистически значимой разницы между группой ривароксабана 2,5 мг и группой плацебо с ВР = 0,94 (95 % ДИ 0,84–1,05),  $p=0,270$ . Показатель смертности по всем причинам не отличался в группах ривароксабана и плацебо по количеству событий (частота событий на 100 пациенто-лет; 11,41 против 11,63, ВР: 0,98; 95% ДИ: 0,87 до 1,10;  $p = 0,743$ ). Частота случаев ИМ на 100 пациенто-лет в группах ривароксабана и плацебо составляла 2,08 и 2,52 (ВР 0,83; 95% ДИ: 0,63 до 1,08;  $p = 0,165$ ), а частота событий инсульта на 100 пациенто-лет – 1,08 и 1,62 (ВР: 0,66; 95% ДИ: 0,47 до 0,95;  $p = 0,023$ ) соответственно. Основным показателем безопасности (т.е. совокупность летальных кровотечений или кровотечений в критический орган, которые могут привести к стойкой потере трудоспособности, наблюдался у 18 (0,7%) пациентов в группе лечения ривароксабаном 2,5 мг дважды в сутки и у 23 (0,9 %) пациентов в группе плацебо (ВР = 0,80; 95 % ДИ 0,43–1,49;  $p = 0,484$ ) В группе ривароксабана наблюдалось статистически значимое повышение частоты событий массивного кровотечения по определению ISTH по сравнению с плацебо (частота событий 100 пациенто-лет: 2,04 и 1,21 (ВР 1,68; 95% ДИ: 1,18–2,39;  $p = 0,003$ ) соответственно).

В подгруппе пациентов с легкой и умеренной сердечной недостаточностью эффекты лечения ривароксабаном в исследовании COMPASS были аналогичными эффектам, наблюдаемым во всей популяции исследования (см. раздел ИБС/ЗПА).

#### Пациенты с положительными результатами теста для трех антифосфолипидных антител

Ривароксабан 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, антикардиол) 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 было рандомизировано в группу применения ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин) и 61 – варфарина (МНВ 2,0–3,0). Тромботические явления были у 12% пациентов, рандомизированных в группу применения ривароксабана (4 ишемических инсульта 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

Европейское медицинское агентство отложило обязательство по представлению результатов исследований по применению препарата Ксарелто одной или несколькими подгруппам детей для лечения тромбоэмболических осложнений.

Европейское медицинское агентство отказалось от права требовать выполнения обязательства по предоставлению результатов исследований с применением препарата Ксарелто всем подгруппам детей для предупреждения тромбоэмболических осложнений (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

## **Фармакокинетика**

### Всасывание

Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация достигается через 2-4 часа после приема таблетки.

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 при еде не влияет на AUC и C<sub>max</sub> ривароксабана. Препарат Ксарелто, таблетки 2,5 мг и 10 мг, можно принимать независимо от еды.

Фармакокинетика ривароксабана приближается к линейной при применении его в дозах.

15 мг 1 раз в день. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 до 40%.

Всасывание ривароксабана зависит от места 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 в восходящей части ободочной кишки. Таким образом, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка из-за возможного снижения абсорбции и соответствующего воздействия на экспозицию.

Биодоступность (AUC и C<sub>max</sub>) ривароксабана 20 мг, назначенного перорально в виде измельченной таблетки, смешанной с яблочным пюре или водой, и введенного через желудочный зонд непосредственно перед приемом жидкой пищи, аналогична биодоступности ривароксабана, принятого в виде целой таблетки. Учитывая предполагаемый дозопропорциональный фармакокинетический профиль ривароксабана, данные о биодоступности, полученные в данном исследовании, предположительно касаются и более 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 форме метаболитов (приблизительно  $\frac{2}{3}$  принятой дозы), причем половина из них выводится почками, а другая половина – с калом.  $\frac{1}{3}$  дозы подлежит прямой почечной экскреции с мочой в виде неизмененного активного вещества, главным образом, посредством активной почечной секреции.

Метаболизм ривароксабана осуществляют изоферменты CYP 3A4, CYP 2J2, а также ферменты, независимые от системы цитохрома P. Основными участками биотрансформации являются морфолиновая группа, подвергающаяся окислительному разложению, и амидные группы, подлежащие гидролизу.

Согласно полученным *in vitro* данным, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков.

P-gp (Р-гликопротеин) и Vcgp (белка резистентности к раку молочной железы).

Неизмененный ривароксабан играет наиболее важную роль в плазме человека, важные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет примерно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. После введения дозы 1 мг период полувыведения составляет около 4,5 часа. При пероральном использовании элиминация ограничивается скоростью абсорбции. Терминальный период полувыведения ривароксабана из плазмы крови. 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 отличий фармакокинетики и фармакодинамики не обнаружено.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста концентрация 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 сниженного (воображаемого) общего почечного клиренса. Коррекция дозы не требуется.

#### *Масса тела пациента*

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг или более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различие 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 Чайлда-Пью) наблюдали лишь незначительные отличия фармакокинетики ривароксабана (в среднем 1,2-кратное увеличение показателей AUC), которые почти совпадали с параметрами, отмеченными в контрольной группе здоровых добровольцев.

У больных циррозом печени с печеночной недостаточностью средней тяжести (класс В по классификации Чайлда-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (2,3 раза) по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. AUC несвязанного вещества повышалось в 2,6 раза. У этих пациентов также отмечали пониженный вывод ривароксабана с мочой, характерное для пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести. Нет данных о пациентах с тяжелым нарушением функции печени.

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

Препарат Ксарелто противопоказан применению пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися 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, коррелирующее со снижением функции почек, определявших по клиренсу креатинина.

У лиц с легким (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), средней тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или тяжелым (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) нарушением функции почек концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) были в 1,4, 1,5 и 1,6 раза выше по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев. Соответственно, наблюдалось увеличение фармакодинамических эффектов.

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

Учитывая высокое связывание с белками плазмы крови, выведение 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. «Особенности применения»).

#### Фармакокинетические данные, отмеченные у больных

У пациентов с ОКС, получающих 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 около 12 часов после приема препарата (время, что примерно отражает достижение максимальной и минимальной концентраций в промежутках между приемами доз) составил 47 (13-123) и 9,2 (4,4-18) мкг/л соответственно.

#### Фармакокинетические/фармакодинамические взаимосвязи

Оценку фармакокинетической/фармакодинамической (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 3). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха лучше определяется с помощью E<sub>max</sub> модели. Что касается ПЧ, то линейная модель пересечения отрезков обычно позволяет получить самые 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 соответствовали данным, полученным у здоровых добровольцев.

#### Применение детям

Эффективность и безопасность использования препарата детям не изучали.

#### Доклинические данные по безопасности

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

Реакции, отмеченные при исследованиях 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 эмбриофетальная токсичность (постимплантационные потери, задержка/прогрессирование окостенения, рассеянные светокрашенные пятна) и повышенная частота общих мальформаций и плацентарных изменений. В ходе пренатальных и постнатальных исследований на крысах наблюдалась пониженная жизнеспособность потомства при дозировке, токсичной для самок.

## **Показания**

Препарат Ксарелто назначать в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или в комбинации с АСК и клопидогрелем или тиклопидином для профилактики атеротромботических явлений у взрослых пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) с повышенным уровнем сердечных биомарков. Особенности применения», «Фармакодинамика»).

Препарат Ксарелто назначать в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) для профилактики атеротромботических явлений у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или симптомным заболеванием периферических артерий (ЗПА) с высоким риском ишемических явлений.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или к вспомогательным веществам препарата.
- Клинически значимое активное кровотечение.
- Повреждения 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, недавнее внутричерепное кровообращение. варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или значительные внутриспинальные или внутричерепные сосудистые

аномалии.

- Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами, например с нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, дальтепарин), производными гепарина (фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан). "Способ применения и дозы") или случаев, когда нефракционированный гепарин назначают в дозах, необходимых для обеспечения функционирования катетера центральных вен или артерий (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).
- Сопутствующая терапия глюкокортикостероидами с использованием антиагрегантных средств у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе (см. раздел «Особенности применения»).
- Сопутствующая терапия ИБС/ЗПА 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, которые ассоциируются с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечений, в том числе цирроз печени класса В и С по классификации Чайлда-Пью (см. раздел Фармакокинетика).
- Период беременности или кормления грудью (см. раздел Применение в период беременности или кормления грудью).

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

### Ингибиторы CYP3A4 и Pgp

Сопутствующее применение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг 1 раз в день) или ритонавиром (600 мг 2 раза в день) приводило к 2,6-кратному/2,5-кратному повышению средней равновесной AUC ривароксабана и 1,7-кратному/1,6-кратному увеличению средней C<sub>max</sub> ривароксабана, сопровождавшееся значительным усилением фармакодинамических эффектов препарата, что может приводить к повышению риска кровотечения. Ввиду этого применение Ксарелто не рекомендуется пациентам, получающим сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азольной группы, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и виеконазол, или ингибиторами ВИЧ-протеазы. Эти препараты являются мощными ингибиторами CYP3A4 и P-gp (см. раздел «Особенности применения»).

Вещества, активно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана из организма, CYP3A4 или P-gp, как ожидается, увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме крови в меньшей степени. Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), являющийся мощным ингибитором CYP3A4 и ингибитором P-gp средней интенсивности, приводил к 1,5-кратному увеличению средних значений AUC и 1,4-кратному увеличению C<sub>max</sub> ривароксабана. Взаимодействие с кларитромицином, вероятно, не является клинически значимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов группы высокого риска (по применению пациентам с почечной недостаточностью см. раздел «Особенности применения»).

Эритромицин (500 мг 3 раза в день), умеренно ингибирующий 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 значимым 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 C<sub>max</sub> ривароксабана. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести на фоне эритромицина наблюдалось 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. Воздействие эритромицина аддитивно к явлениям почечной недостаточности (см. раздел «Особенности применения»).

Флуконазол (400 мг 1 раз в день) считается ингибитором CYP3A4 средней интенсивности, и его применение приводило к 1,4-кратному увеличению средних значений AUC и 1,3-кратному увеличению C<sub>max</sub> ривароксабана. Взаимодействие с флуконазолом, вероятно, не является клинически значимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов группы высокого риска (по применению пациентам с почечной недостаточностью см. раздел «Особенности применения»).

Ввиду ограниченных клинических данных относительно 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 относительно активности антифактора Ха, не сопровождавшийся

дополнительными изменениями результатов анализов на свертываемость крови (ПЧ (протромбиновое время), АЧТВЧ (актив) время)). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

Учитывая повышение риска кровотечений, следует соблюдать осторожность пациентам, одновременно получающим 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 наблюдались. Однако у отдельных лиц возможна более выраженная фармакодинамическая реакция.

При одновременном применении ривароксабана с ацетилсалициловой кислотой (500 мг) не наблюдалось никакого 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, которое не коррелировало с агрегацией тромбоцитов -рецепторов.

Необходимо соблюдать осторожность пациентам, одновременно получающим 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 (СИОС)/ингибиторы обратного захвата серотонина-норепинефрина (ИЗОС)

Как и при применении других антикоагулянтов, существует вероятность повышения риска развития кровотечений у пациентов, одновременно применяющих СИОС или ИОС в результате влияния последних на тромбоциты. При одновременном применении с ривароксабаном в ходе клинических исследований наблюдался количественно более 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 с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО 2,0–3,0) увеличивалось 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 в период перехода, можно определить угнетение активности фактора Ха, PiCT и НерТест, поскольку варфарин не влияет на результаты этих тестов. Начиная с 4 суток после отмены варфарина все тесты (включая ПТ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭТП) отражают только 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 предварительной дозы ривароксабана), поскольку в этот момент ривароксабан оказывает наименьшее влияние на результаты теста МНО.

Между варфарином и ривароксабаном не отмечено фармакокинетического взаимодействия.

#### Индукторы CYP3A4

Одновременное применение ривароксабана и рифампицина, сильного индуктора CYP3A4, приводило к примерно 50% снижению средней AUC ривароксабана и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов.

Одновременное применение ривароксабана с другими сильнодействующими индукторами CYP3A4 (например с 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 обеспечен тщательный надзор 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), аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-gp) или омепином. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует ни одну из основных изоформ CYP, например CYP3A4.

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

### Воздействие на лабораторные параметры

Влияние на результаты проб свертывания (ПЧ, АЧТВ, Нер Test) предусмотрено с учетом механизма действия ривароксабана (см. раздел «Фармакологические свойства»).

### **Особенности применения**

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

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

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

### Риск развития кровотечений

Как и при применении других антикоагулянтов, пациенты, принимающие Ксарелто, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется с осторожностью использовать препарат при заболеваниях, сопровождающихся повышенным риском развития кровотечений. В случае серьезного кровотечения применение 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 аномальное вагинальное кровотечение или усиление менструального кровотечения) и анемия встречались чаще при длительной терапии или Двухкомпонентной антиагрегантной терапии. Поэтому дополнительно к надлежащему клиническому надзору в соответствующих случаях целесообразно проведение лабораторного контроля показателей гемоглобина/гематокрита с целью выявления скрытых кровотечений и определения клинической значимости явных кровотечений.

У определенных категорий пациентов, согласно указанному ниже, наблюдается повышенный риск развития кровотечений. Учитывая этот факт, целесообразность применения препарата Ксарелто в комбинации с двухкомпонентной антиагрегантной терапией пациентам с известным повышенным риском возникновения кровотечения должна быть тщательно взвешена с учетом пользы предупреждения 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 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. раздел «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), сопутствующим препаратам, приводящим к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). другие виды взаимодействий»).

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Назначение препарата Ксарелто пациентам, получающим системное лечение противогрибковыми препаратами азольной группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и виеконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, ритонавиром), не рекомендуется. Эти лекарственные средства являются активными ингибиторами изоферментов одновременно CYP

ЗА4 и Р-гр. Как следствие, эти лекарственные средства могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови 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, одновременно применяющим лекарственные средства, влияющие на гемостаз, например НПВП, АСК и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИЗВС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норепинефрина.

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 Ксарелто, АСК и клопидогрелем/тиклопидином должны продолжать предварительно начатое лечение НПВП как сопутствующую терапию 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;
- другого желудочно-кишечного заболевания без язв в активной стадии, что 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 препарат пациентам с ОКС и ИБС/ЗПА, имеющим:

- возраст и 75 лет и одновременно получают только АСК или АСК с клопидогрелем или тиклопидином. Необходимо регулярно проводить оценку пользы/риска 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 извлечь меньшую пользу от лечения ривароксабаном (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для тромбопрофилактики пациентам, недавно перенесшим транскатетерную 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 антикоагуляцию 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, сравнимым с таковым 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 об 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 исследовались (см. раздел «Противопоказания»).

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

При нейроаксиальной 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 сопутствующем применении лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Травматическая или повторная эпидуральная или спинномозговая пункция может способствовать повышению риска указанных осложнений. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления симптомов неврологических расстройств (таких как онемение или чувство слабости в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При выявлении неврологического дефицита необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен оценить потенциальную пользу и риск перед проведением такого вмешательства у пациентов, применяющих антикоагулянты или готовящихся 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, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и спинномозговой (эпидуральной/спинальной) анестезией или пункцией, необходимо принимать во внимание фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или извлечение 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 для медицинского применения 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 основано на клиническом решении врача. Если оперативное вмешательство можно отсрочить и антитромбоцитарный эффект не соответствует необходимому уровню, прием ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Если процедуру нельзя отложить, следует оценить повышение риска кровотечения в зависимости от срочности вмешательства.

Применение препарата Ксарелто необходимо восстановить как можно скорее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, как только достигнут адекватный гемостаз и если применение препарата позволяет клиническая ситуация в целом, установленная врачом (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### Пациенты пожилого возраста

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

#### Дерматологические 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 зарегистрированы в послерегистрационный период (см. раздел «Побочные реакции»). Риск этих реакций у пациентов, вероятно, самый высокий в начале терапии: появление реакций в большинстве случаев происходило 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 следует прекратить применение ривароксабана.

#### Информация о вспомогательных веществах

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

#### Женщины репродуктивного возраста/Контрацепция

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

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

Препарат Ксарелто оказывает незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Сообщалось о таких побочных реакциях, как синкопальное состояние (нечасто) или головокружение (часто) (см. раздел «Побочные реакции»).

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

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

#### Беременность

Эффективность и безопасность применения 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 применение препарата Ксарелто во время беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Женщинам репродуктивного возраста следует избегать беременности во время лечения ривароксабаном.

#### Кормление грудью

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

#### Фертильность

Специальные исследования влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводились. 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

Рекомендуемая доза 2,5 мг 2 раза в день.

- Острый коронарный синдром

Пациенты, принимающие Ксарелто 2,5 мг 2 раза в сутки, также должны принимать АСК в суточной дозе 75–100 мг или АСК в суточной дозе 75–100 мг вместе с клопидогрелем в суточной дозе 75 мг или со стандартной суточной дозой тиклопидина.

Необходимо регулярно проводить оценку лечения у каждого отдельного пациента, учитывая соотношение рисков развития ишемических нарушений и кровотечений. Принимая во внимание ограниченный опыт применения препарата в течение периода до 24 месяцев, решение о продолжительности лечения более 12 месяцев принимается в индивидуальном порядке (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Применение препарата Ксарелто следует начинать сразу после стабилизации состояния, связанного с ОКС (включая реваскуляризационные процедуры). Лечение препаратом Ксарелто следует начинать не ранее чем через 24 ч после госпитализации, тогда как терапию парентеральными антикоагулянтами обычно прекращают.

- Ишемическая болезнь сердца/заболевания периферических артерий

Пациенты, принимающие Ксарелто 2,5 мг 2 раза в сутки, также должны принимать АСК в суточной дозе 75–100 мг.

Продолжительность лечения следует определять для каждого отдельного пациента на основе регулярной оценки состояния и принимать во внимание соотношение рисков развития ишемических нарушений и кровотечений.

У пациентов с острым тромботическим явлением или сосудистой процедурой и необходимостью проведения двойной антиагрегантной терапии продолжение применения препарата Ксарелто 2,5 мг 2 раза в сутки следует оценивать с учетом характера явления или процедуры и режима антиагрегантной терапии.

Эффективность и безопасность применения Ксарелто 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК и клопидогрелем/тиклопидином изучались только у

пациентов с недавно перенесенным ОКС (см. раздел «Показания»). Двойная антиагрегантная терапия не изучалась в комбинации с препаратом Ксарелто 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с ИБС/ЗПА (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

При пропуске приема таблетки пациенту следует принять следующую дозу препарата Ксарелто в соответствии с обычным графиком приема. Не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

#### *Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Ксарелто*

При переходе пациентов с АВК на препарат Ксарелто после приема Ксарелто значения МНО могут быть ложно повышены. МНВ не является валидированным методом оценки антикоагулянтной активности Ксарелто, поэтому не следует его использовать (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Переход с препарата Ксарелто на антагонисты витамина К (АВК)*

Существует риск недостаточного уровня антикоагуляции при переходе с препарата Ксарелто на АИК. Как и при любом переходе на альтернативный антикоагулянт, в этом случае необходимо обеспечить непрерывную адекватную антикоагуляцию. Следует учитывать, что на фоне применения Ксарелто возможно повышение значения МНВ.

В случае перехода с препарата Ксарелто на антагонист витамина К, АВК следует принимать одновременно с препаратом Ксарелто, пока показатель МНВ не составит  $\geq 2,0$ . В течение первых двух дней периода перехода можно применять стандартную дозировку АИК. В дальнейшем дозировка АИК корректируется в зависимости от значения МНО. Пока пациент одновременно применяет Ксарелто и АВК, МНВ следует определять не ранее чем через 24 ч после приема последней дозы Ксарелто, но перед приемом следующей дозы Ксарелто. После прекращения применения препарата Ксарелто МНВ можно достоверно определять по меньшей мере через 24 ч после приема последней дозы препарата Ксарелто (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакологические свойства»).

#### *Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ксарелто*

Пациенты, получавшие парентеральные антикоагулянты, прекращают применение антикоагулянта и начинают прием препарата Ксарелто за 0–2 ч до последующего планового введения парентерального препарата (например низкомолекулярного гепарина) или сразу после прекращения применения препарата для длительного парентерального введения (например, нефра .

## *Переход с препарата Ксарелто на парентеральные антикоагулянты*

Первую дозу парентерального антикоагулянта ввести тогда, когда необходимо применять следующую дозу препарата Ксарелто.

## *Применение особым категориям пациентов*

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Имеющиеся ограниченные клинические данные по отношению к пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин указывают на значительное повышение концентрации ривароксабана в плазме крови этих пациентов. Ввиду этого, при лечении таких пациентов препарат Ксарелто следует применять с осторожностью.

Применение препарата не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

При назначении больным с почечной недостаточностью легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) степени тяжести коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Препарат Ксарелто противопоказан пациентам с заболеваниями печени, которые ассоциируются с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, в том числе больным циррозом печени класса В и С по классификации Чайлда-Пью (см. разделы «Противопоказания», «Фармакокинетика»).

### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы не требуется (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом (см. раздел «Особенности применения»).

### *Масса тела*

Коррекция дозы не требуется (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

### *Пол*

Коррекция дозы не требуется (см. раздел Фармакокинетика).

## Способ применения

Для перорального применения.

Препарат Ксарелто можно принимать независимо от еды (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).

Для пациентов, которым сложно проглатывать целые таблетки, таблетку Ксарелто можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед пероральным применением.

Таблетки Ксарелто в измельченном виде также можно вводить с помощью желудочного зонда (после проверки правильности его расположения в желудке). Измельченные таблетки следует вводить с небольшим количеством воды через желудочный зонд, после чего промывать зонд водой (см. раздел «Фармакокинетика»).

## **Дети**

Эффективность и безопасность применения Ксарелто детям не изучали. Данные на этот счет отсутствуют. Поэтому не рекомендуется применять Ксарелто детям.

## **Передозировка**

В зафиксированных единичных случаях передозировка до 600 мг не наблюдала 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.

Имеется специфическое нейтрализующее средство (андексанет альфа), которое 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 интенсивном 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). или тромбоцитов.

Если после применения указанных выше мер кровотечение не прекратилось, следует рассмотреть возможность применения специфического нейтрализующего средства (андексанета альфа), ингибитора фактора Ха, противодействующего фармакологическим эффектам ривароксабана, или специальных прокоагулянтных препаратов обратного действия, таких как концентрат протромбин 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 с учетом степени контроля над кровотечением. При массивных кровотечениях 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. Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина пациентам, получающим 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 продолжительность лечения</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Профилактика венозной тромбоэмболии (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), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидива                                                                     | 6790                         | 1-21 день: 30 мг<br><br>22 день и дальше: 20 мг<br><br>После не менее 6 месяцев: 10 мг или 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/ЗПА                                                                                                         | 18244                        | 5 мг одновременно с АСК или 10 мг                                                                | 47 месяцев                                    |

\*Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана

Чаще всего у пациентов, получавших ривароксабан, сообщали о таких отмеченных побочных реакциях, как кровотечения (см. раздел «Особенности применения» и нижеприведенный подпункт «Информация об отдельных побочных реакциях») (см. таблицу 6). Наиболее частыми были сообщения о носовых кровотечениях (4,5%) и кровотечениях желудочно-кишечного тракта (3,8%).

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

| <b>Показания</b>                                                                                                                                                       | <b>Любое кровотечение</b> | <b>Анемия</b>                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| 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 у 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 пациентов после перенесенного ОКС                                                                                           | 22 на 100 пациенто-лет    | 1,4 на 100 пациенто-лет        |
| Профилактика атеротромботических явлений у пациентов с ИБС/ЗПА                                                                                                         | 6,7 на 100 пациенто-лет   | 0,15 на 100 пациенто-лет<br>** |

\* Для всех исследований ривароксабана все явления кровотечений собраны, отрепортированы 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, которые возникали при применении Ксарелто. Побочные реакции распределены по классам систем органов (MedDRA) и частоте. Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часты ( $\geq 1/10$ ); частые ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечастые ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); одиночные ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); редкие ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Таблица 7. Все побочные реакции, отмечавшиеся у пациентов, участвовавших в исследованиях III фазы\*, или в послерегистрационный период

| Частые                                                  | Нечастые                                                                               | Единичные | Редкие                                                 | 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<br>кровоизлияние<br>(включая<br>кровоизлияние в<br>конъюнктиву)                                                                                                                                                         |                |  |  |  |
| Сердечные нарушения                                                                                                                                                                                                             |                |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                 | Тахикардия     |  |  |  |
| Сосудистые нарушения                                                                                                                                                                                                            |                |  |  |  |
| Артериальная<br>гипотензия,<br>гематома                                                                                                                                                                                         |                |  |  |  |
| Респираторные расстройства, патология органов средостения и грудной клетки                                                                                                                                                      |                |  |  |  |
| Носовое<br>кровотечение,<br>кровохарканье                                                                                                                                                                                       |                |  |  |  |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                                                                                                                                                                                           |                |  |  |  |
| Кровотечения из<br>десен, желудочно-<br>кишечные<br>кровотечения<br>(включая<br>ректальное<br>кровотечение), боль<br>в желудочно-<br>кишечном тракте и<br>в области живота,<br>диспепсия,<br>тошнота, запор,<br>диарея, рвота А | Сухость во рту |  |  |  |
| Гепатобилиарные нарушения                                                                                                                                                                                                       |                |  |  |  |

|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                             |                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Повышение уровня трансаминаз                                                                                                                                             | Печеночная недостаточность, повышение уровня билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы кровиА, повышение активности гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ)А | Желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (с или без одновременного повышения активности АЛТ), холестаз, гепатит (включая гепато-целлюлярное поражение) |                                                                             |                                                                                                      |
| Со стороны кожи и подкожной ткани                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                             |                                                                                                      |
| Зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, 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 А                                                                                                                                                     | Гемартроз                                                                                                                                                       | Кровоизлияния в мышцы                                                                                                                                               |                                                                             | Компартментный синдром вследствие кровоизлияния                                                      |
| Со стороны почек и мочевыводящих путей                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                             |                                                                                                      |
| Урогенитальные кровотечения (включая гематурию и меноррагию В), нарушение функции почек (включая повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови) |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                             | Почечная недостаточность, почечная недостаточность вследствие кровоизлияния, вызванная гипоперфузией |
| Системные нарушения                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                             |                                                                                                      |

|                                                                                                                       |                                           |                     |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|--|--|
| Лихорадка А, периферический отек, общее ухудшение самочувствия и снижение активности (включая утомляемость и астению) | Плохое самочувствие (включая недомогание) | Локализованный отек |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|--|--|

#### Результаты анализов

|  |                                                                                                  |  |  |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
|  | Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ)А, повышение уровня липазыА, повышение уровня амилазыА |  |  |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|

#### Травмы, отравления, процедурные осложнения

|                                                                                                                      |  |                             |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------|--|--|
| Постпроцедурное кровотечение (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), кровоподтеки, секрция из раны |  | Сосудистая псевдо-аневризма |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------|--|--|

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

В Наблюдались во время лечения ТГВ, ТЭЛА и профилактики рецидивов очень часто у женщин <55 лет.

Определялись как нечастые при проведении профилактики атеротромботических явлений у пациентов, перенесших ОКС (после ЧКВ).

\* Был применен заранее определенный выборочный подход к сбору информации о побочных реакциях. Поскольку частоты побочных реакций не увеличились и не были идентифицированы новые побочные реакции, данные исследования COMPASS не были включены для расчета частоты в данной таблице.

#### Информация об отдельных побочных реакциях

Учитывая фармакологический механизм действия ривароксабана, применение Ксарелто может ассоциироваться с повышенным риском возникновения внутреннего или открытого 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 «Передозирование/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 аномальное влагалищное кровотечение или усиление менструального кровотечения) и анемия встречались чаще при длительном лечении ривароксами. витамина К. Ввиду этого, 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 у определенных групп пациентов, например у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или у пациентов, одновременно принимающих препарат, влияющий на гемостаз (см. Особенности применения/Риск развития кровотечений). Возможно увеличение интенсивности и/или продолжительности менструальных кровотечений. Проявлениями геморрагических осложнений могут быть слабость, бледность, головокружение, головные боли или отек невыясненной этиологии, диспноэ, 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 вторичных осложнениях, известных как следствие тяжелого кровотечения, таких как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Поэтому при оценке состояния пациента, которому назначают антикоагулянты, следует взвешивать риск возникновения кровотечения.

#### Сообщения о нежелательных побочных реакциях

Сообщения 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 °С в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 14 таблеток в блистере. По 4 блистера в картонной пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Байер АГ.

Байер Хелскер Мануфактуринг С.Р.Л.

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

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

Виа Делле Гроане, 126-20024, Гарбаньяте-Миланезе, Италия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).