



Руководство по практическому применению препарата Ксарелто®



ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии;
ВТЭО – венозные тромбозные осложнения

Материал для специалистов здравоохранения.

Показания

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения¹



20 мг
1 р/день

При клиренсе креатинина >49 мл/мин

или



15 мг
1 р/день

При клиренсе креатинина 15–49 мл/мин^a

Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА¹



с 1-го по 21-й день

15 мг^a
2 р/день

с 22-го дня



20 мг^{a,5}
1 р/день

после 6 месяцев



10 мг^a
1 р/день

или



20 мг^{a,5}
1 р/день

если имеется высокий риск рецидива ВТЭО

Профилактика ВТЭО у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях²



10 мг^a
1 р/день

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



Ксарелто®
2,5 мг^a
2 р/день

+



АСК
75–100 мг
1 р/день

±



Клопидогрел
75 мг 1 р/день

Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или заболеванием периферических артерий^{c,3}



Ксарелто®
2,5 мг^a
2 р/день

+



АСК
75–100 мг
1 р/день

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

⁵ см. страницу 7.

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

^b ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагопиридином – клопидогрелом или тиклопидином.

^c В комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; АСК – ацетилсалициловая кислота.

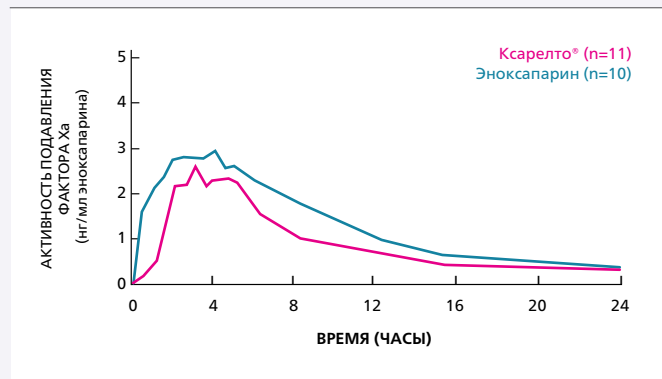
Фармакологические свойства Ксарелто®

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

Характеристика ¹⁻³	
Прием	Пероральный
Биодоступность	80–100%: для 2,5 и 10 мг вне зависимости от приема пищи 15 и 20 мг при приеме с пищей
Период полувыведения	5–9 ч для молодых пациентов 11–13 ч для пожилых пациентов
Время достижения максимальной концентрации в плазме	Через 2–4 часа
Почечная экскреция	1/3

По скорости наступления антикоагулянтного эффекта Ксарелто® сопоставим с эноксапарином⁴


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



Анти-Ха-активность при монотерапии Ксарелто® в дозе 10 мг перорально, эноксапаринном в дозе 40 мг подкожно, у здоровых мужчин (n=10, группа эноксапарина; n=11, группа ривароксабана).

Профилактика венозной тромбозии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях

Схема применения:²



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


КСАРЕЛТО®
Продолжительность терапии:
5 недель – после большой операции на тазобедренном суставе;
2 недели – после большой операции на коленном суставе

Важные замечания²

- ◆ Ксарелто® 10 мг не назначается до операции.
- ◆ Ксарелто® 10 мг назначается через 6–10 часов после операции по достижении гемостаза.
- ◆ Не начинайте терапию Ксарелто® 10 мг раньше, чем через 6 часов после операции.
- ◆ Ксарелто® 10 мг применяется с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин. Использование Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин

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

Схема применения:¹



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

Ксарелто®
Неограниченно долго

У пациентов с нарушением функции почек¹

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

Важные замечания¹

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

Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием^{1,5}



0 мес

15 мг или **10 мг**
(при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин)¹



12 мес

20 мг или **15 мг**
(при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин)¹

Ксарелто® 1 раз в день
+ ингибитор рецептора P2Y12

Ксарелто® 1 раз в день

В исследовании PIONEER AF-PCI после ЧКВ первая доза Ксарелто® назначалась в течение 72–96 ч после удаления интродьюсера¹
¹Ксарелто® противопоказан пациентам с КЛКр <15 мл/мин; В исследование PIONEER AF PCI, изучавшее применение Ксарелто® у пациентов с ФП после ЧКВ, не включались пациенты с КЛКр < 30 мл/мин. Рекомендации по дозированию Ксарелто® для данной группы пациентов отсутствуют.

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

Схема применения:¹



С 1-го по 21-й день

С 22-го дня

После 6 месяцев

1 раз в день

1 раз в день

Оценить индивидуальный риск

Ксарелто® 15 мг 1 таблетка 2 раза в день (с момента постановки диагноза ТГВ или ТЭЛА)

Ксарелто® 20 мг

Ксарелто® 10 мг или Ксарелто® 20 мг Если имеется высокий риск рецидива ВТЭО

Период лечения с самым высоким риском рецидива ВТЭО

Продолжение терапии

Продолжение терапии, пока сохраняется риск рецидива

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

У пациентов с нарушением функции почек¹

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

Важные замечания¹

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

*15 мг 1 р/сутки если риск возникновения кровотечения выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Данная рекомендация основана на фармакокинетическом моделировании и в клинических исследованиях не изучалась.
 ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ и тромбоза стента у пациентов после ОКС^{а,3}

Схема применения:³



Ксарелто®
2,5 мг
2 раза/день



АСК
75–100 мг
1 раз/день



Клопидогрел
75 мг
1 р/день

1 таблетка 2,5 мг 2 раза в день

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

Продолжительность лечения 12–24 месяца

Важные замечания³

- ◆ Лечение Ксарелто® в дозе 2,5 мг следует начинать как можно раньше после стабилизации состояния пациента в ходе текущего ОКС:
 - минимум через 24 часа после госпитализации,
 - когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.
- ◆ Лечение Ксарелто® 2,5 мг 2 раза в сутки рекомендуется проводить на протяжении 12 месяцев. Решение о продлении лечения более 12 месяцев следует принимать на индивидуальной основе^b.
- ◆ Профиль эффективности и безопасности Ксарелто® 2,5 мг был доказан в исследовании в комбинации со стандартной антитромбоцитарной терапией (только АСК или АСК + клопидогрел или тиклопидин). Комбинация Ксарелто® 2,5 мг с другими антиагрегантами не была изучена и не рекомендуется.

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

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

^a ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами – клопидогрелом или тиклопидином.

^b Опыт применения препарата до 24 месяцев ограничен.

ОКС – острый коронарный синдром, АСК – ацетилсалициловая кислота.

Профилактика инсульта, ИМ и сердечно-сосудистой смерти, а также острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА^{*,3}

Схема применения:³



Ксарелто®
2,5 мг
2 раза/день



АСК
75–100 мг
1 раз/день

1 таблетка 2,5 мг 2 раза в день

в комбинации с суточной дозой ацетилсалициловой кислоты (АСК) 75–100 мг

Лечение препаратом Ксарелто® 2,5 мг должно быть долгосрочным при условии, что получаемая польза перевешивает имеющиеся риски

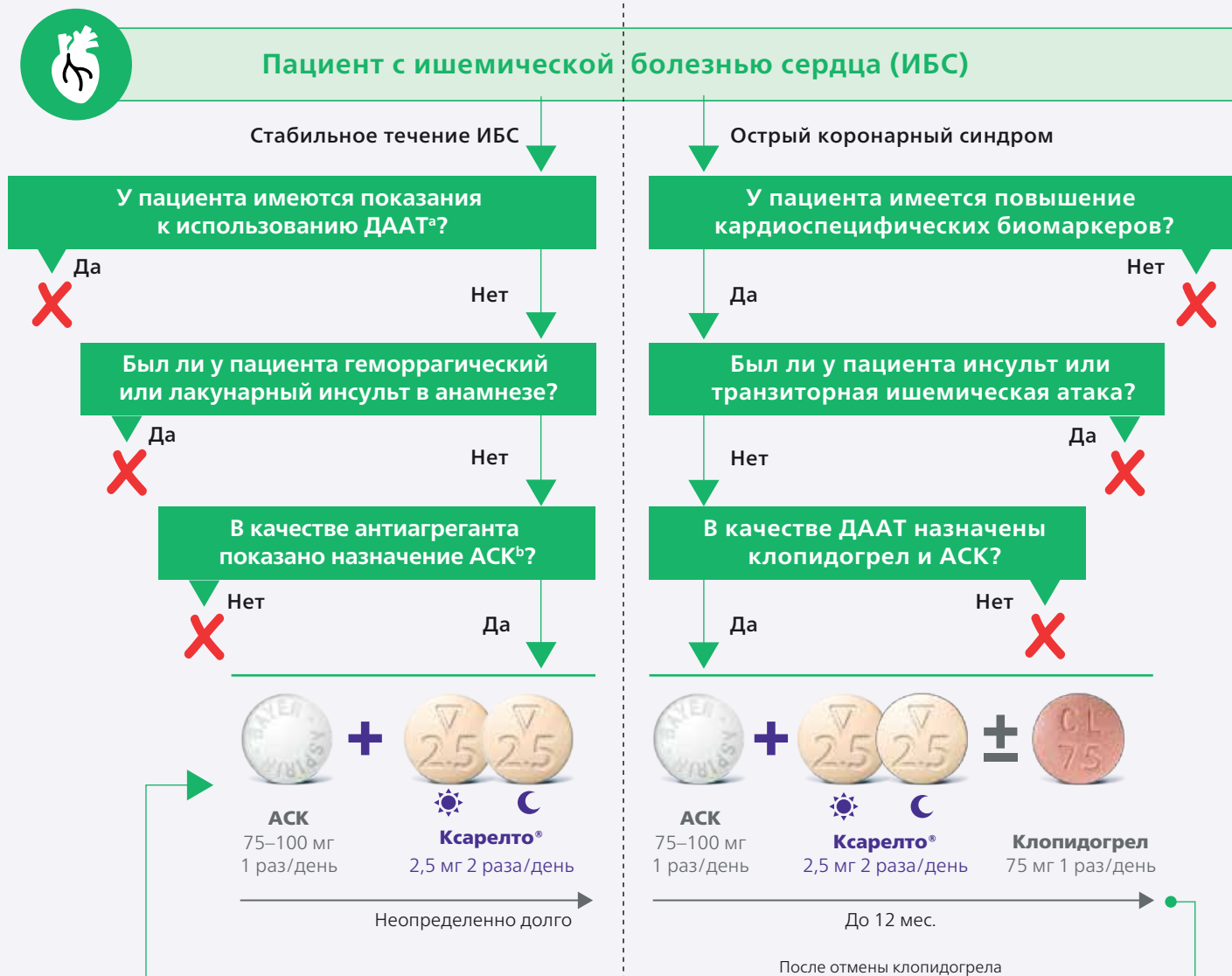
Важные замечания³

- ◆ Пациентам, которым диагностировали ИБС или ЗПА, лечение препаратом Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день в комбинации с АСК 75–100 мг 1 р/день может быть начато в любое время.
- ◆ Пациенты с ИБС и высоким риском сердечно-сосудистых событий, которым в первую очередь следует рассмотреть добавление Ксарелто® 2,5 мг к АСК⁶⁻⁷:
 - мультифокальный атеросклероз (напр. заболевание периферических артерий, стеноз сонных артерий)
 - сопутствующий сахарный диабет
 - инфаркт миокарда в анамнезе
 - другие факторы, отягощающие прогноз (ХБП, сердечная недостаточность, курение, возраст ≥65 лет, нелакунарный ишемический инсульт ≥1 мес. назад)
- ◆ Комбинация Ксарелто® 2,5 мг 2 раза в день и АСК у пациентов с хронической ИБС не рекомендуется при наличии других показаний к антикоагулянтной терапии (механические клапаны, фибрилляция предсердий, лечение и профилактика рецидивов венозных тромбозов/ТЭЛА).

^{*} В комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЗПА – заболевание периферических артерий, ХБП – хроническая болезнь почек, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Какому пациенту следует рассмотреть добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/д к антиагрегантной терапии?^{3,6-7}

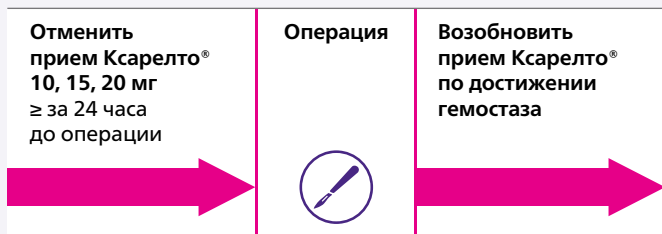


Показания

^а Например, плановое ЧКВ со стентированием, ОКС менее 1 года назад.
^б В случае непереносимости АСК рекомендуется клопидогрел.

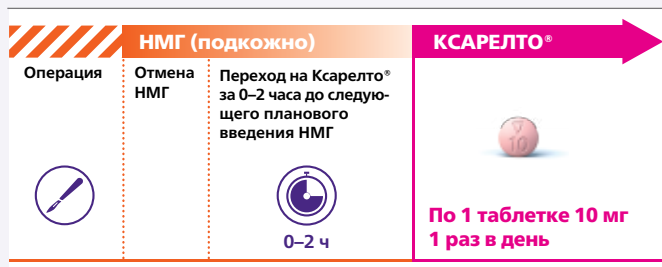
Тактика в особых ситуациях

Периоперационное ведение пациентов, получающих Ксарелто®^{1,2,8,9}



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

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



Определение параметров коагуляции на фоне терапии Ксарелто®

В период лечения Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется¹⁻³.

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

Перевод пациентов с одного антикоагулянта на другой⁹

Перевод пациентов на Ксарелто® с других ПОАК



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

Перевод пациентов с Ксарелто® на другие ПОАК

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

Схема перехода с варфарина на Ксарелто®¹



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

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

Схема перехода с Ксарелто® на варфарин¹

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

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

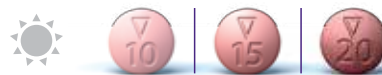
- ♦ В случае, если терапия была начата с использованием парентеральных антикоагулянтов, то в дальнейшем возможен переход на Ксарелто®
- ♦ Применение Ксарелто® следует начинать за 0–2 часа до времени следующего планового парентерального введения антикоагулянта (например, НМГ) или в момент прекращения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

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



Если пропущена таблетка Ксарелто®

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



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

Ксарелто® 15 мг 1 таблетка 2 раза в день¹



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

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



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

Лекарственные взаимодействия¹⁻³

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

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

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

Основные лекарственные взаимодействия¹

Лекарственные препараты	Совместное применение с Ксарелто®	Концентрация ривароксабана в плазме	Комментарии
Ингибиторы протеазы ВИЧ			Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение ингибиторами протеазы ВИЧ
Азоловые противогрибковые средства: кетоконазол, интраконазол, вориконазол, позаконазол			Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы. Флуконазол, умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно

Тактика при кровотечениях

Тактика лечения зависит от степени тяжести кровотечения^{1,8,9}

Малые кровотечения

Отложить или отменить следующую дозу Ксарелто®

Большие кровотечения

Поддерживающая терапия:

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

Жизнеугрожающее кровотечение

Все методы контроля нежизнеугрожающих кровотечений.

Возможно применение концентратов факторов свертываемости, например концентрата протромбинового комплекса, концентрата активированного протромбинового комплекса.

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

Основные противопоказания к применению Ксарелто® 1-3

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

* Транексамовая кислота (1 г в/в, повторно каждые 6 часов, если необходимо)⁹

Антидот

- ◆ Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) имеют преимущество короткого периода полувыведения по сравнению с АВК¹⁰⁻¹².
- ◆ В случае развития кровотечений на ПОАК в большинстве случаев для остановки достаточно отменить препарат и при необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия, хирургический гемостаз, инфузионная терапия^{1-3,9}.
- ◆ В редких случаях развития жизнеугрожающего кровотечения приоритетным является спасение пациента с немедленным применением универсальной стратегии остановки кровотечения и неспецифических средств восстановления гемостаза, например протромбинового комплекса⁹. Более направленные вмешательства, включая специфический антидот, могут рассматриваться как дополнительная опция.
- ◆ В настоящее время специфические средства восстановления гемостаза для ингибиторов фактора Ха не зарегистрированы для медицинского применения в России.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 28.08.2019.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 10 мг ЛСР-009820/09 от 28.08.2019.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 2,5 мг ЛП-002318 от 29.08.2019.
4. Kubitza D. et al. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013; 2(3): 270–277.
5. Gibson C.M. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New Engl J Med.* 2016.
6. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1319–30.
7. Карпов Ю. А. с соавт. Значение результатов исследования COMPASS для клинической практики. Заключение совета экспертов от 22 ноября 2017 г. *Кардиология.* 2018; 58(4). DOI: 10.18087/cardio.2018.42.
8. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962.
9. Steffel J. et al. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393.
10. Kubitza D. et al, *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78: 412–421.
11. Kubitza D. et al, *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61: 873–880.
12. Kubitza D. et al, *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 2757–2765.
13. По данным аудита IQVIA: розница/госпитальный/льгота, в стоимостном выражении, в оптовых ценах, апрель 2019.
14. Ageno W. et al. *Lancet Haematol.* 2016;3(1):e12–e21.
15. Turpie A.G. et al. *Thromb Haemost.* 2014; 111:94–102.
16. Kirchhof P. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul. 10; 72(2): 141–153. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.058.
17. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission.
18. Patel M.R. et al. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883–891.
19. Prins M.H. et al. *Thromb J.* 2013; 11: 21.
20. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499–2510.
21. Russell R.D. et al. *Thrombosis.* 2013; 2013: 762310.
22. Mega J.L. et al. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5; 366(1): 9–19.
23. Internal calculation based on IQVIA MIDAS, Database Quarterly Sales Q3 2019.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Ксарелто®

Международное непатентованное наименование: ривароксабан.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридины - клопидогрелом или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг);
- профилактика инсульта и системной тромбэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку;

Дополнительно для таблеток 10 мг, 2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью;

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

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе).
- При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови.

– При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр15–29 мл/мин).

– Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).

– Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг: Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения.

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

Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг: недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровотоочивые десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^б), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)^а, лихорадка^а, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а наблюдались после больших ортопедических операций.

^в регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет.

Регистрационный номер:

для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019;

для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2019;

для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 28.08.2019.

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

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Ксарелто® – лидер среди прямых пероральных антикоагулянтов в России¹³

- ◆ Профиль **ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ**, продемонстрированный в рандомизированных исследованиях **ПОДТВЕРЖДЕН** в реальной клинической практике¹⁴⁻²²
- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® **ПО 8 ПОКАЗАНИЯМ** более чем **У 62 МИЛЛИОНОВ** пациентов^{*,1-3,13-23}

* Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большому оперативным вмешательствам на нижних конечностях; профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома; профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА); лечение тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА); лечение тромбоза глубоких вен; лечение и профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен и ТЭЛА. Перечень зарегистрированных показаний к применению может отличаться в разных странах.

