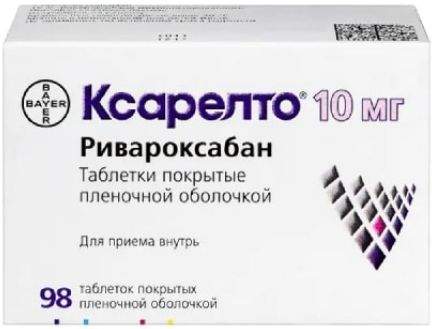
Инструкция по применению
Ксарелто Байер Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг 98 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Россия
Производитель: Полисан
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ривароксабан
Количество в упаковке: 98
Дозировка действующего вещества: 10 мг
Срок годности: 3.0

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой, методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне - треугольник с обозначением дозировки, на другой - фирменный байеровский крест.

Действующее вещество

Ривароксабан

Состав

Активное вещество: ривароксабан (микронизированный) - 10 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза 5 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910), лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия лаурилсульфат. Состав оболочки: краситель железа оксид красный, гипромеллоза 15 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910), макрогол 3350 (полиэтиленгликоль (3350)), титана диоксид.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

Фармакокинетика

Всасывание Ривароксабан быстро всасывается, Cmax достигается через 2-4 ч после приема таблетки. Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема в дозе 10 мг высокая (80-100%) независимо от приема пищи. При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечено изменения AUC и Cmax. Ривароксабан в дозе 10 мг можно назначать во время еды или независимо от приема пищи. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью, индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%. Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в ЖКТ. Уменьшение на 29% и 56% AUC и Cmax, соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата. Биодоступность (AUC и Cmax) ривароксабана 20 мг при приеме целой таблетки сопоставима с биодоступностью препарата, принятого внутрь в виде измельченной таблетки (в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде), а также с биодоступностью препарата при введении через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам. Распределение В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Vd - умеренный, Vss составляет приблизительно 50 л. Метаболизм При приеме внутрь приблизительно 2/3 назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и калом. Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции. Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным in vitro, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и BCRP (белка резистентности рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Выведение При выведении ривароксабана из плазмы конечный T1/2 составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. Фармакокинетика в особых клинических случаях Пожилой

возраст. У пациентов пожилого возраста старше 65 лет концентрация ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1.5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы конечный T1/2 у пациентов пожилого возраста составляет от 11 до 13 ч. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Пол. У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены. Масса тела. Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25%). Коррекция дозы препарата в зависимости от массы тела пациента не требуется. Дети. Данные о фармакокинетике у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют. Межэтнические различия. Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались. Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1.2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев. У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2.3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Значение несвязанной AUC было повышено в 2.6 раза. Скорость выведения ривароксабана почками у таких пациентов была снижена также, как и у пациентов со средней степенью почечной недостаточности. Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют. Подавление активности фактора Ха у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) было выражено сильнее (в 2.6 раза), чем у здоровых добровольцев, протромбиновое время также в 2.1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем. Применение препарата Ксарелто противопоказано у пациентов с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек наблюдалось увеличение AUC ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина. У пациентов с легкой (КК 50-80 мл/мин), средней (КК 30-49 мл/мин) или

тяжелой (КК 15-29 мл/мин) степенью почечной недостаточности наблюдалось соответственно 1.4-, 1.5- и 1.6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (AUC) по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1.5, 1.9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами, протромбиновое время также увеличивалось в 1.3, 2.2 и 2.4 раза, соответственно. Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК меньше 15 мл /мин отсутствуют. В связи со значительным связыванием с белками плазмы считается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа. Не рекомендуется применять препарат Ксарелто у пациентов с КК меньше 15 мл/мин, у пациентов с КК 15-29 мл/мин препарат следует применять с осторожностью.

Показания

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетку Ксарелто можно измельчить и смешать с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом внутрь. Измельченную таблетку Ксарелто можно ввести через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом Ксарелто. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. Профилактика ВТЭ при больших ортопедических операциях Рекомендуется назначать по 10 мг (1 таб.) 1 раз/сут. Начальную дозу следует принять через 6-10 ч после операции при условии достигнутого гемостаза. Продолжительность лечения: 5 недель - после большой операции на тазобедренном суставе, 2 недели - после большой операции на коленном суставе. Действия при пропуске приема дозы В случае пропуска дозы пациенту следует немедленно принять препарат и на следующий день продолжать регулярный прием препарата по 10 мг (1 таб.)/сут, как и ранее. Отдельные группы пациентов Коррекция дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической принадлежности не требуется. Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися

коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Больным с другими заболеваниями печени изменения дозы не требуются. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью), указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные отсутствуют. При назначении ривароксабана пациентам с почечной недостаточностью легкой (КК 80-50 мл/мин) или средней степенью тяжести (КК 50-30 мл/мин) снижения дозы не требуется. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-15 мл/мин), показывают значительное повышение концентраций ривароксабана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов ривароксабан следует применять с осторожностью. Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КК меньше 15 мл/мин. Перевод пациентов с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто При переводе пациентов с АВК на Ксарелто, после приема Ксарелто значения МНО будут ложно повышенными. Поэтому показатель МНО не следует использовать для контроля антикоагулянтного эффекта Ксарелто. Перевод пациентов с Ксарелто на АВК Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ксарелто на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода. Следует отметить, что Ксарелто может способствовать повышению МНО. При переводе пациента с Ксарелто на АВК, оба препарата следует давать одновременно, пока МНО не достигнет более 2. В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную дозу АВК, а впоследствии руководствоваться значением МНО. Во время одновременного применения Ксарелто и АВК МНО должно определяться не ранее чем через 24 ч после предыдущего приема, но до приема следующей дозы Ксарелто. После прекращения применения Ксарелто значение МНО может быть достоверно определено через 24 ч после приема последней дозы. Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов па Ксарелто Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто следует начинать за 0-2 ч до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, в/в введения нефракционированного гепарина). Перевод пациентов с Ксарелто на парентеральные антикоагулянты Следует отменить Ксарелто и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта во время предполагаемого приема следующей дозы Ксарелто.

Противопоказания

повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения) повреждение или патологическое 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, недавние оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии строения сосудов головного или спинного мозга) сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, дальтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т. ч. варфарин, апиксабан, дабигатран), за исключением тех 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 заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обусловливает клинически значимый риск кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью тяжелая степень нарушения функции почек при КК меньше 15 мл/мин (клинические данные о применении ривароксабана у пациентов данной категории отсутствуют) беременность период грудного вскармливания детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены) наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсо

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Эффективность и безопасность применения ривароксабана у беременных не установлены. Данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено. Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плацентарный барьер ривароксабан противопоказан при беременности. Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном Период грудного вскармливания Эффективность и безопасность применения Ксарелто у женщин в период лактации не установлены. Данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан может применяться только после отмены грудного вскармливания. Фертильность Исследования показали, что ривароксабан не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс. Исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось.

Побочные действия

Безопасность Ксарелто 10 мг оценивали в четырех исследованиях III фазы с участием 6097 пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию на нижних конечностях (тотальное протезирование коленного или тазобедренного сустава) и получавших лечение Ксарелто продолжительностью до 39 дней, а также в двух исследованиях III фазы лечения венозной тромбоэмболии, включавших 2194 пациента, получавших либо по 15 мг Ксарелто 2 раза/сут ежедневно в течение 3 недель, после чего следовала доза 20 мг 1 раз/сут, либо по 20 мг 1 раз/сут с продолжительностью лечения до 21 месяца. Кроме того, данные по безопасности в отношении пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий были получены в холе двух исследований III фазы, включавших 7750 пациентов, получивших, по меньшей мере, одну дозу Ксарелто. Учитывая механизм действия, применение Ксарелто может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической Анемия. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические

осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, Головокружение, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. При приеме Ксарелто сообщалось об известных осложнениях, вторичных к тяжелому кровотечению, таких как синдром межфасциального пространства и почечная недостаточность. Поэтому при оценке состояния пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния. Неблагоприятные реакции классифицированы по частоте встречаемости и системам органов, и их следует интерпретировать с учетом хирургической ситуации. Со стороны системы кроветворения: часто - анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), нечасто - тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов). Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - тахикардия, артериальная гипотензия (включая снижение АД, гипотензию при проведении процедур). Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, повышение активности ГГТ, трансаминаз (включая АЛТ, АСТ). Нечасто - запор, диарея, боль в животе (включая боль в верхней части живота, ощущение дискомфорта в области желудка), диспепсия (включая дискомфорт в эпигастрии), сухость во рту, рвота, повышение активности липазы, амилазы, ЛДГ, ЩФ, повышение концентрации билирубина. Редко - нарушения функции печени, повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него). Со стороны ЦНС: нечасто - головокружение, головная боль, кратковременная потеря сознания (включая синкопальные состояния). Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - почечная недостаточность (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины). Со стороны свертывающей системы крови: часто - кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны). Нечасто - кровоизлияние (включая гематому и редкие случаи кровоизлияний в мышцы), кровотечения из ЖКТ (включая кровотечения из десен, прямой кишки, кровавую рвоту), гематурия (включая микрогематурию), кровоизлияние из половых путей (включая меноррагию), носовые кровотечения. Со стороны организма в целом: нечасто - локальный отек, плохое самочувствие (включая усталость, общую слабость), лихорадка, периферические отеки. Аллергические реакции: нечасто - зуд (включая редкие случаи генерализованного зуда), сыпь, крапивница (включая редкие случаи генерализованной крапивницы). Редко - аллергический дерматит. Прочие: нечасто - посттравматические гематомы, выделения из раны, боль в конечностях. В других клинических исследованиях ривароксабана Описаны отдельные случаи кровоизлияния в надпочечники и конъюнктиву, и также кровотечение из язвы ЖКТ с летальным исходом. В редких случаях отмечалась желтуха и гиперчувствительность.

Нечасто - кровохарканье. Описаны единичные внутричерепные кровотечения, особенно у пациентов с артериальной гипертонией и/или принимающих сопутствующие антигемостатические препараты, которые в единичных случаях могут быть потенциально опасными для жизни.

Передозировка

Сообщалось о редких случаях передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается эффект насыщения без дальнейшего повышения среднего содержания ривароксабана в плазме при гипертерапевтических дозах (50 мг или выше). Лечение Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа. При возникновении осложнения в виде кровотечения, следующий прием должен быть отложен или лечение должно быть отменено, в зависимости от ситуации. T1/2 ривароксабана оставляет приблизительно 5-13 ч. Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения. При необходимости можно применять соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности (контроль кровотечения), восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов. Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический прокоагулянт, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто, очень ограничен. Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияния на противосвертывающую активность ривароксабана. Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих Ксарелто. Научное обоснование целесообразности или опыт использования системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих Ксарелто, отсутствует.

Взаимодействие с другими препаратами

Фармакокинетические взаимодействия Выведение ривароксабана осуществляется

главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома Р450 (CYP3A4, CYP2J2), а также - путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp /Bcrp (Р-гликопротеина/белка устойчивости к раку молочной железы). Ривароксабан не подавляет и не индуцирует изофермент CYP3A4 и другие важные изоформы цитохрома. Одновременное применение Ксарелто и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса ривароксабана и, таким образом, значительно увеличить его системное воздействие. Совместное применение Ксарелто и азолового противогрибкового средства кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки), являющегося мощным ингибитором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6 раза и увеличению средней Cmax ривароксабана в 1,7 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата. Совместное назначение Ксарелто и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза в сутки), являющегося мощным ингибитором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,5 раза и увеличению средней Cmax ривароксабана в 1,6 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата. В связи с этим Ксарелто не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел "С осторожностью"). Кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1,5 раза и Cmax ривароксабана в 1,4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и Cmax и считается клинически незначимым. Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC и Cmax ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и Cmax и считается клинически незначимым. Флуконазол (400 мг один раз в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней Cmax в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и Cmax и считается клинически незначимым. Совместное применение Ксарелто и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Уменьшение концентраций

ривароксабана в плазме крови признано клинически незначимым. Сильные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью. Фармакодинамические взаимодействия После одновременного применения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и Ксарелто (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин натрия не изменял фармакокинетику ривароксабана (см. раздел "С осторожностью"). Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между Ксарелто (15 мг) и клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но в подгруппе пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора (см. раздел "С осторожностью"). После совместного применения Ксарелто (15 мг) и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ. Переход пациентов с варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на Ксарелто (20 мг) увеличивало протромбиновое время/МНО (Неопластин) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина было аддитивным. В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов Ксарелто во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-Ха, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после прекращения применения варфарина все результаты анализов (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только влияние Ксарелто (см. раздел "Способ применения и дозы"). Между варфарином и Ксарелто не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий. Несовместимость Неизвестна. Влияние на лабораторные параметры Препарат Ксарелто оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, HepTest) в связи со своим механизмом действия.

Особые указания

Применение сопутствующих препаратов Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов (например, кетоконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, ритонавиром). Эти препараты являются

сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина. Таким образом, данные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2.6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Однако противогрибковый препарат группы азолов флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное действие на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Нарушение функции почек Ривароксабан следует с осторожностью применять у пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК меньше 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышена (в 1.6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Вследствие основного заболевания у таких пациентов имеется повышенный риск развития как кровотечения, так и тромбоза. В связи с ограниченным количеством клинических данных, препарат Ксарелто следует применять с осторожностью у пациентов с КК 15-29 мл/мин. Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК меньше 15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение препарата Ксарелто у таких пациентов не рекомендуется. За пациентами с тяжелым нарушением функции почек (КК 15-29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения, а также пациентами, получающими сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов или ингибиторами ВИЧ-протеаз, необходимо проводить тщательное наблюдение на предмет наличия признаков кровотечения после начала лечения. Наблюдение может осуществляться путем проведения регулярного физикального обследования пациентов, тщательного контроля за состоянием дренажа послеоперационной раны, а также путем периодического определения гемоглобина. Оперативные вмешательства при переломе проксимальных отделов бедренной кости Применение Ксарелто при оперативных вмешательствах по поводу перелома проксимальных отделов бедренной кости не изучалось в интервенционных клинических исследованиях. Имеются ограниченные клинические данные, полученные в наблюдательных исследованиях, у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам при переломе нижних конечностей, в т.ч. при переломе проксимальных отделов бедренной кости. Риск кровотечения Как и при приеме других антикоагулянтов необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Ксарелто, для выявления признаков кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата Ксарелто следует прекратить. В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, ЖКТ, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении

ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина /гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений, которые будут сочтены допустимыми. Ксарелто, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в т.ч.: пациентов с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения пациентов, недавно перенесших язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки пациентов с сосудистой ретинопатией пациентов, недавно перенесших внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние пациентов с патологией сосудов головного или спинного мозга пациентов, недавно перенесших операцию на головном, спинном мозге или глазах пациентов с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе. Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВП, ингибиторы агрегации тромбоцитов, другие антитромботические препараты или СИОЗС и СИОЗСН. Пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение. При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения. Терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга его экспозиции. Тем не менее измерение концентрации ривароксабана с помощью калиброванного теста для количественного определения анти-Ха активности, может оказаться полезным в исключительных случаях, когда информация об экспозиции ривароксабана может быть использована при принятии клинически значимых решений, например, в случае передозировки или экстренного хирургического вмешательства. Удлинение корригированного интервала QT На фоне лечения ривароксабаном удлинение интервала QT не наблюдалось. Спинальная анестезия При выполнении эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному параличу. Риск этих событий в дальнейшем повышается при применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут способствовать повышению риска. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении

неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применение ривароксабана и эпидуральной/спинальной анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый. Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 ч после назначения последней дозы ривароксабана. Ксарелто не следует назначать ранее чем через 6 ч после извлечения эпидурального катетера. В случае травматичной пункции назначение препарата Ксарелто следует отложить на 24 ч. Хирургические операции и вмешательства Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием Ксарелто следует прекратить, по крайней мере, за 24 ч до вмешательства, если это возможно, и на основании заключения врача. Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства. Прием препарата Ксарелто следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза. Женщины репродуктивного возраста Препарат Ксарелто можно принимать женщинам детородного возраста только при условии применения эффективных методов контрацепции. Кожные реакции При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию препаратом Ксарелто. Пациенты с искусственными клапанами сердца Основываясь на данных рандомизированного контролируемого клинического исследования по сравнению терапии препаратом Ксарелто и антитромбоцитарной терапии, применение препарата Ксарелто не рекомендуется для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана (TAVR). Безопасность и эффективность применения препарата Ксарелто не изучались у пациентов с какими-либо другими искусственными клапанами сердца или у пациентов после иных вмешательств на клапанах сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ксарелто обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данных категорий пациентов. Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома Применение

препарата Ксарелто не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован устойчивый тройной позитивный антифосфолипидный синдром (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I), поскольку терапия ривароксабаном сопровождается повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией АВК. Пациенты с гемодинамически нестабильной ТЭЛА и пациенты, которым требуется проведение тромболизиса или тромбэктомии. Ривароксабан не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность препарата Ксарелто при таких клинических ситуациях не установлена. Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечений), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами При применении препарата Ксарелто отмечались случаи обмороков и головокружения, которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами. Пациентам, у которых возникают такие неблагоприятные реакции, не следует управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Условия хранения

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