

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика. Механизм действия. Ривароксабан — высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, который обладает достаточно высокой биодоступностью при пероральном приеме.

Активация фактора X с образованием фактора Ха (FXa) по внутреннему и внешнему путям играет центральную роль в коагуляционном каскаде. FXa непосредственно превращает протромбин в тромбин через протромбиназный комплекс, и эта реакция в конечном счете приводит к образованию фибринового сгустка и активации тромбоцитов тромбином. Благодаря амплификационной природе коагуляционного каскада одна молекула фактора Ха способствует образованию более 1000 молекул тромбина. Кроме того, скорость реакции, опосредованной фактором Ха, связанным с протромбиназой, возрастает в 300 000 раз по сравнению со скоростью реакции, опосредованной свободным FXa, и приводит к усиленному «взрывному» образованию тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха способны прервать такое образование тромбина. Как следствие, ривароксабан изменяет результаты ряда специфических и общих проб на свертываемость крови. Угнетение активности фактора Ха дозозависимое.

Фармакодинамические эффекты. Ривароксабан проявляет дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое достоверно коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови ($r=0,98$), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других тестов результаты будут отличаться. Показания прибора следует снимать в секундах, поскольку международное нормализованное отношение (МНО) откалибровано и провалидировано только для кумаринов и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактики рецидивирующего ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95-перцентилей для протромбина (Neoplastin) через 2–4 ч после приема таблетки (то есть при достижении максимального эффекта) колеблются от 16 до 33 с для таблеток по 15 мг 2 раза в сутки или от 15 до 30 с — для таблеток по 20 мг 1 раз в сутки соответственно.

У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной эмболии, 5/95-перцентилей для протромбина (Neoplastin) через 1–4 ч после приема таблетки (то есть при достижении максимального эффекта) колеблются от 14 до 40 с у пациентов, получавших по 15 мг 1 раз в сутки, или от 10 до 50 с у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести, получавших по 15 мг 1 раз в сутки.

Также ривароксабан дозозависимо повышает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест, однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Ривароксабан также влияет на активность анти-фактора Ха.

В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

Программа клинических исследований Ксарелто

Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: клиническая эффективность и безопасность. Доказательства эффективности и безопасности Ксарелто для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (AF) были получены в международном мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ROCKET AF. В исследовании приняли участие 14 264 пациента, часть из которых была включена в группу лечения Ксарелто 20 мг перорально 1 раз в сутки (пациенты с почечной недостаточностью средней степени (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) принимали 15 мг

перорально 1 раз в сутки), другие — в группу лечения варфарином, который титровали до целевого МНО 2,5 (терапевтический диапазон 2,0–3,0). Средняя продолжительность лечения составила 19 мес, а общая продолжительность лечения — до 41 мес.

34,9% пациентов получали сопутствующую терапию ацетилсалициловой кислотой и 11,4% — антиаритмические средства III класса, в том числе амиодарон.

Ксарелто не уступает варфарину по эффективности в первичной совокупной конечной точке (инсульт и системная эмболия — за пределами ЦНС). Среди всех пациентов, которые были рандомизированы и получали лечение, 269 первичных случаев инсульта и системной эмболии (2,12% в год) развились при приеме ривароксабана и 306 (2,42% в год) — варфарина (относительный риск (ОР) 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–1,03; $p < 0,001$ по показателю «не уступает»; $p = 0,117$ по показателю «превосходит»). Результаты по основным вторичными конечными точками, которые исследовались, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели эффективности по результатам исследования III фазы ROCKET AF

Группа пациентов	Анализ эффективности в группе пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым было назначено лечение		
Лечение, доза	Ксарелто 20 мг 1 раз в сутки (15 мг 1 раз в сутки у пациентов со средней степенью почечной недостаточности) (частота событий (на 100 пациенто-лет), %)	Варфарин, титрованный до целевого значения МНО 2,5 (терапевтический диапазон 2,0–3,0) (частота событий (на 100 пациенто-лет), %)	Отношение риска (ДИ), р-значение показателю «превосходит»
Инсульт и системная эмболия за пределами ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0
Инсульт, системная эмболия за пределами ЦНС и сердечно-сосудистая смертность	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – ,05) 0
Инсульт, системная эмболия за пределами ЦНС, сердечно-сосудистая смертность, и инфаркт миокарда	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0
Инсульт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0
Системная эмболия за пределами ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42–1,32) 0
Инфаркт миокарда	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72–1,16) 0

Среди пациентов, получавших варфарин, показатель МНО находился в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0) в среднем 55% времени (медиана 58%, интерквартильный диапазон — 43–71).

Эффективность ривароксабана не отличалась в зависимости от показателя времени в терапевтическом диапазоне МНО в квартилях одинакового размера ($p=0,74$ для взаимодействия). В пределах верхнего квартиля (в соответствии с центральным значением), отношение рисков на ривароксабана по сравнению с варфарином составило 0,74 (95% ДИ 0,49–1,12).

Частота событий основного показателя безопасности (массивные и немассивные клинически значимые кровотечения) была сходной для обеих групп (табл. 2).

Таблица 2

Показатели безопасности по результатам исследования III фазы ROCKET AF

Исследуемая группа пациентов	Популяция безопасности — пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий получавшие лечение		
Лечение, доза	Ксарелто 20 мг 1 раз в сутки (15 мг 1 раз в сутки у пациентов со средней степенью почечной недостаточности) (частота событий (на 100 пациенто-лет), %)	Варфарин, титрованный до целевого значения МНО 2,5 (терапевтический диапазон 2,0–3,0) (частота событий (на 100 пациенто-лет), %)	Отношение рисков (ДИ), р-значения
Массивные и немассивные клинически значимые кровотечения	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,90–0,442)
Массивное кровотечение	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–0,576)
Смерть вследствие кровотечения*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,30–0,003)
Кровоизлияние в критический орган*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,50–0,007)
Внутричерепное кровоизлияние*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,40–0,019)
Снижение уровня гемоглобина*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,00–0,019)
Гемотрансфузия 2 или более единиц эритроцитарной массы или цельной крови*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,00–0,044)
Немассивное клинически значимое кровотечение	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,90–0,345)
Смерть	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–0,073)

*Клинически значимые события/разница достоверна

Лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ): клиническая эффективность и безопасность.

Эффективность Ксарелто для начального лечения и продолжения лечения острого ТГВ, а также

для профилактики рецидивирующего ТГВ и ТЭЛА была доказана в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях фазы III (EINSTEIN DVT и EINSTEIN EXTENSION) с участием более 4600 пациентов.

Совокупная продолжительность лечения в обоих исследованиях составляла до 21 мес.

В исследовании лечения тромбоза глубоких вен и профилактики рецидивирующего ТГВ и ТЭЛА EINSTEIN DVT DVT участвовали 3449 пациентов с острым ТГВ. Длительность лечения составляла до 12 мес в зависимости от клинического решения исследователя (на усмотрение исследователя в зависимости от клинической ситуации).

Часть пациентов в течение первых 3 нед лечения острого ТГВ принимали Ксарелто по 15 мг 2 раза в сутки. После этого продолжали лечение Ксарелто по 20 мг 1 раз в сутки.

Остальные пациенты получали препараты сравнения. Схема их лечения включала применение эноксапарина натрия, который вводился течение не менее 5 дней в комбинации с антагонистом витамина К до достижения значения МНО 2,0. Лечение продолжали антагонистами витамина К с коррекцией дозы для поддержания значения МНО в терапевтическом диапазоне 2,0–3,0.

В исследовании по профилактике рецидивирующего ТГВ и ТЭЛА EINSTEIN EXTENSION участвовали 1197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА. Длительность лечения составляла до 12 мес в зависимости от клинического решения исследователя (на усмотрение исследователя в зависимости от клинической ситуации). Ксарелто 20 мг 1 раз в сутки сравнивали с плацебо.

В обоих исследованиях фазы III использовали одинаковые предопределенные первичные и вторичные показатели эффективности. Первичным показателем эффективности была симптомная рецидивирующая ВТЭ, которая определялась как совокупность рецидивирующего ТГВ или летальной или нелетальной ТЭЛА. Вторичный показатель эффективности был определен как совокупность рецидивирующего ТГВ, нелетальной ТЭЛА и общей смертности.

В исследовании EINSTEIN DVT было продемонстрировано, что Ксарелто не уступает комбинированной схеме лечения эноксапарин натрия/антагонист витамина К по основному показателю эффективности. Заданный показатель чистой клинической пользы (совокупность случаев симптомной рецидивирующей тромбоземболии и явлений массивного кровотечения) был зарегистрирован с ОР 0,67 (95% ДИ 0,47–0,95; достоверное значение $p=0,027$) в пользу ривароксабана. Частота событий основного показателя безопасности (массивные или клинически значимые немассивные кровотечения), а также вторичного показателя безопасности (массивные кровотечения) была одинаковой для обеих групп.

В исследовании EINSTEIN EXTENSION Ксарелто продемонстрировал преимущество по сравнению с плацебо по первичному и вторичному показателю эффективности. Частота событий основного показателя безопасности (массивные кровотечения) у пациентов, получавших Ксарелто по 20 мг 1 раз в сутки, была количественно незначительно выше по сравнению с плацебо. Частота возникновения событий вторичного показателя безопасности (массивные или клинически значимые немассивные кровотечения) была выше у пациентов, получавших Ксарелто по 20 мг/сут по сравнению с плацебо.

Фармакокинетика. Всасывание и биодоступность. Ривароксабан быстро всасывается, C_{\max} достигается через 2–4 ч после приема.

Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы высокая и составляет 80–100% для таблеток по 10 мг независимо от приема пищи. Употребление пищи не влияет на показатели АУС или C_{\max} ривароксабана в дозе 10 мг. Таблетки Ксарелто по 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

При приеме натошак в связи со снижением всасывания для таблеток ривароксабана по 20 мг была определена биодоступность 66%. При применении Ксарелто по 20 мг с пищей было установлено, что средний показатель AUC увеличивается на 39% по сравнению с приемом таблеток натошак, что указывает на почти полное всасывание и высокую биодоступность при пероральном приеме. Ксарелто по 15 и 20 мг следует принимать во время еды (см. ПРИМЕНЕНИЕ).

При приеме во время еды таблетки Ксарелто по 10 мг, 15 мг и 20 мг продемонстрировали пропорциональную зависимость от дозы.

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

Распределение. В организме человека большая часть ривароксабана (92–95%) связывается с белками плазмы крови, основным связующим компонентом является плазменный альбумин. Объем распределения — средний, V_{ss} (объем распределения в равновесном состоянии) составляет около 50 л.

Метаболизм и выведение из организма. Ривароксабан выводится преимущественно в виде метаболитов (около $2/3$ дозы), причем половина из них выделяется почками, а другая половина выводится с калом. $1/3$ назначенной дозы подлежит прямой почечной экскреции с мочой в виде неизмененного активного вещества, в основном путем активной почечной секреции.

В метаболизме ривароксабана участвуют изоферменты CYP 3A4, CYP 2J2, а также ферменты, независимые от системы цитохрома P450. Основными участками биотрансформации являются морфолиновая группа, подвергающаяся окислительному разложению, и амидные группы, подлежащие гидролизу.

По полученным *in vitro* данным, ривароксабан связывается с транспортными белками P-гр (P-гликопротеина) и Vscr (белком резистентности к раку молочной железы).

Неизменная часть ривароксабана играет важнейшую роль в человеческой плазме, активные циркулирующие метаболиты в плазме не выявлены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет около 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы крови конечный $T_{1/2}$ составляет 5–9 ч у молодых пациентов и 11–13 ч у лиц пожилого возраста.

Пол/пожилой возраст (старше 65 лет). У пациентов пожилого возраста концентрация ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых, среднее значение AUC примерно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие сниженного общего и почечного клиренса (см. ПРИМЕНЕНИЕ).

У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не выявлены (см. ПРИМЕНЕНИЕ).

Различия в массе тела. Слишком малая или большая масса тела (<50 кг или >120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различия составляют <25%) (см. ПРИМЕНЕНИЕ).

Детский возраст. Данные о применении препарата у пациентов детского возраста отсутствуют.

Межэтнические особенности. Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не установлены (см. ПРИМЕНЕНИЕ).

Печеночная недостаточность. Нарушение функции печени при изучении фармакокинетики ривароксабана классифицировали согласно стандартной классификации Чайлд-Пью, принятой в клинических исследованиях. Первоочередная цель классификации Чайлд-Пью состоит в оценке прогноза течения хронического заболевания печени, главным образом цирроза. У пациентов, которым назначены антикоагулянты, критическим аспектом нарушения функции печени является сниженный синтез факторов свертывания крови в печени. Поскольку этот аспект охватывается лишь одним из 5 клинических/биохимических показателей, составляющих систему классификации Чайлд-Пью, риск кровотечения у пациентов может нечетко коррелировать с этой классификацией. Поэтому решение о назначении пациентам антикоагулянтов следует принимать независимо от классификации Чайлд-Пью.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, обуславливающей клинически высокий риск возникновения кровотечения.

У больных циррозом печени с легкой печеночной недостаточностью (степень А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза). Достоверные различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У больных циррозом печени со среднетяжелой почечной недостаточностью (степень В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно увеличена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значительного сниженного клиренса лекарственного вещества, что указывает на серьезное нарушение функции печени. AUC несвязанного вещества повышалась в 2,6 раза. Нет данных относительно пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Почечная недостаточность. Отмечалось увеличение экспозиции ривароксабана, которое обратно пропорционально коррелирует со снижением функции почек, определяемым по клиренсу креатинина.

У лиц с легким (клиренс креатинина <math><80-50\text{ мл/мин}</math>), среднетяжелым (клиренс креатинина <math><50-30\text{ мл/мин}</math>) или тяжелым (клиренс креатинина <math><30-15\text{ мл/мин}</math>) нарушением функции почек концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) были в 1,4; 1,5 и 1,6 раза больше по сравнению со здоровыми добровольцами (см. ПРИМЕНЕНИЕ, ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). Соответственно, выявлено увеличение фармакодинамических эффектов (см. ПРИМЕНЕНИЕ, ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

У лиц с легким, среднетяжелым или тяжелым нарушением функции почек общее угнетение активности фактора Ха было в 1,5; 1,9 и 2 раза, соответственно больше по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время возрастало в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно. Данные относительно пациентов с CrC <math><15\text{ мл/мин}</math> отсутствуют.

Не рекомендуется применять препарат пациентам с клиренсом креатинина <math><15\text{ мл/мин}</math>. Ривароксабан следует применять с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин (см. ПРИМЕНЕНИЕ, ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Доклинические данные по безопасности. За исключением эффектов, связанных с проявлением фармакологического действия (кровотечения), доклинические данные не указывают на существование специфического риска для людей, основываясь на исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при применении повторных доз препарата или генотоксичности.

ПОКАЗАНИЯ

профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Лечение ТГВ и профилактика рецидивирующего ТГВ и эмболии легочной артерии.

ПРИМЕНЕНИЕ

Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. Рекомендуется назначать по 1 таблетке Ксарелто 20 мг 1 раз в сутки во время еды.

Больным с почечной недостаточностью средней тяжести (клиренс креатинина $<5-30$ мл/мин) рекомендуется назначать по 1 таблетке Ксарелто 15 мг 1 раз в сутки во время еды.

В случае пропуска приема таблетки пациенту следует принять Ксарелто немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке 1 раз в сутки, как до пропуска приема таблетки.

Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Пациенты с нарушением функции печени. Ксарелто противопоказан пациентам с заболеваниями печени, ассоциированными с коагулопатией, которая приводит к клинически значимому риску возникновения кровотечения.

Больным с другими заболеваниями печени коррекции дозы не требуется.

Клинические данные, полученные у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), ограничены и указывают на достоверное усиление фармакокинетической активности.

Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек. При назначении больным с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина $<50-80$ мл/мин) коррекции дозы не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью средней тяжести рекомендуется назначать по 1 таблетке Ксарелто 15 мг 1 раз в сутки.

Клинические данные, полученные у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина $<15-30$ мл/мин), ограничены и указывают на значительное повышение концентрации ривароксабана в плазме крови этих больных. При лечении таких пациентов препарат Ксарелто следует применять с осторожностью.

Применение препарата не рекомендуется пациентам, если клиренс креатинина <15 мл/мин (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ и раздел Фармакокинетика).

Переход с антагонистов витамина К на Ксарелто. После принятия решения о переходе с антагониста витамина К на Ксарелто необходимо определить МНО примерно в то время, когда должна быть принята следующая доза антагониста витамина К. Начинать прием Ксарелто после прекращения применения антагонистов витамина К возможно при значении МНО $\leq 3,0$. То есть, если МНО $\leq 3,0$, вместо варфарина принимается первая таблетка Ксарелто: если МНО $> 3,0$, тогда никакого антикоагулянта в этот день принимать не следует, а на следующий день повторно определить МНО, и при достижении значения МНО $\leq 3,0$ принять первую таблетку Ксарелто. После приема Ксарелто значения МНО будут ложно повышены. Эти значения МНО нельзя использовать для оценки антикоагулянтной активности Ксарелто (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

Переход с Ксарелто на антагонисты витамина К. Существует опасность недостаточного уровня антикоагуляции в период перехода с Ксарелто на антагонисты витамина К. Также, как и во время любого перехода на альтернативный антикоагулянт, в этом случае должна быть обеспечена непрерывная адекватная антикоагуляция. Следует учитывать, что Ксарелто может способствовать повышению МНО (ложноповышенное МНО), поэтому определять МНО можно не ранее, чем через 24 ч после приема последней дозы Ксарелто.

В случае перехода с Ксарелто на антагонист витамина К, антагонист витамина К принимают одновременно с Ксарелто до тех пор, пока показатель МНО не будет составлять $\geq 2,0$. В течение первых двух дней периода перехода может использоваться стандартное дозирование антагониста витамина К. В дальнейшем доза антагониста витамина К корректируется в зависимости от значения МНО. Пока пациент одновременно применяет Ксарелто и антагонист витамина К, МНО следует определять не ранее чем через 24 ч после приема последней дозы Ксарелто (перед приемом следующей дозы Ксарелто). После достижения значения МНО $\geq 2,0$ необходимо прекратить прием Ксарелто и продолжать принимать только антагонист витамина К.

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто. У пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, прием Ксарелто следует начинать за 0–2 ч до момента следующего планового парентерального введения препарата (например низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения введения парентерального препарата (например нефракционированного гепарина для в/в введения).

Переход с Ксарелто на парентеральные антикоагулянты. Необходимо прекратить прием Ксарелто, первую дозу парентерального антикоагулянта ввести в момент, когда должна быть принята следующая доза Ксарелто.

Дозировка при лечении пациентов пожилого возраста (старше 65 лет). Коррекции дозы не требуется.

Масса тела. Коррекции дозы не требуется.

Пол. Коррекции дозы не требуется.

Этнические особенности. Коррекции дозы не требуется.

Лечение ВТЭ. В течение первых 3 нед для лечения острого тромбоза глубоких вен рекомендуется назначать по 1 таблетке Ксарелто 15 мг 2 раза в сутки во время еды, после чего — по 20 мг Ксарелто 1 раз в сутки во время еды для длительного лечения и профилактики рецидивирующего ТГВ и эмболии легочной артерии.

Терапию продолжают до тех пор, пока сохраняется риск развития ВТЭ.

Следует придерживаться приведенного режима приема препарата.

В случае пропуска таблетки Ксарелто по 15 мг, при лечении по 15 мг 2 раза в сутки, пациент должен немедленно принять дозу Ксарелто, чтобы обеспечить прием 30 мг Ксарелто в сутки. В этом случае можно принять одновременно 2 таблетки по 15 мг. На следующий день следует продолжить обычный режим по 15 мг 2 раза в сутки, как рекомендуется.

В случае пропуска дозы при приеме 20 мг 1 раз в сутки, пациенту следует принять таблетку Ксарелто 20 мг немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в сутки, как до пропуска приема.

Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 30 мг в течение первых 3 нед лечения. В следующей фазе лечения рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Пациенты с нарушением функции печени. Ксарелто противопоказан пациентам с заболеваниями печени, ассоциированными с коагулопатией, что приводит к клинически значимому риску возникновения кровотечения.

У пациентов с другими заболеваниями печени коррекции дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) указывают на достоверное усиление фармакокинетической активности.

Клинические данные о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек. При назначении больным с почечной недостаточностью легкой (клиренс креатинина <80–50 мл/мин) или средней (клиренс креатинина <50–30 мл/мин) степени тяжести коррекции дозы не требуется.

Клинические данные, полученные у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30–15 мл/мин), ограничены и указывают на значительное повышение концентрации ривароксабана в плазме крови этих больных. При лечении пациентов этой категории препарат Ксарелто следует применять с осторожностью.

Применение препарата не рекомендуется, если клиренс креатинина <15 мл/мин (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ и ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА).

Переход с антагонистов витамина К на Ксарелто. После принятия решения о переходе с антагониста витамина К на Ксарелто необходимо определить МНО примерно в то время, когда должна быть принята следующая доза антагониста витамина К. Начинать прием Ксарелто после прекращения применения антагонистов витамина К возможно при значении МНО $\leq 2,5$. То есть, если МНО $\leq 2,5$, то вместо варфарина принимается первая таблетка Ксарелто; если МНО $> 2,5$, тогда никакого антикоагулянта в этот день принимать не следует, а на следующий день повторно определить МНО, и при достижении значения МНО $\leq 2,5$ принять первую таблетку Ксарелто. После приема Ксарелто значения МНО будут ложно повышены. Эти значения МНО нельзя использовать для оценки антикоагулянтной активности Ксарелто (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к ривароксабану или любым компонентам препарата;

клинически значимое активное кровотечение (например внутричерепное, желудочно-кишечное);

заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, клинически значимо повышающей риск кровотечения;

период беременности и кормления грудью (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

безопасность Ксарелто оценивали в 4 исследованиях фазы III при участии 6097 пациентов, у которых была выполнена обширная ортопедическая операция на нижних конечностях (тотальное замещение коленного или тазобедренного сустава) и которым назначали по 10 мг Ксарелто на протяжении периода до 39 дней, и в 2 исследованиях по лечению ВТЭ фазы III с участием 2194 пациентов, которым назначали по 15 мг Ксарелто 2 раза в сутки в течение 3 нед, после чего по 20 мг препарата 1 раз в сутки; или по 20 мг Ксарелто 1 раз в сутки продолжительностью до 21 мес.

Дополнительные данные о безопасности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий были получены в двух исследованиях фазы III при участии 7750 пациентов, которым назначали по крайней мере одну дозу Ксарелто.

Учитывая фармакологический механизм действия ривароксабана, применение Ксарелто может сопровождаться повышением риска возникновения внутреннего или открытого кровотечения из любой ткани и органа, что может приводить к постгеморрагической анемии. Риск кровотечения может быть выше в определенных группах пациентов, например, с неконтролируемой тяжелой АГ и/или у пациентов, одновременно принимающих препарат, влияющий на гемостаз (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) зависят от локализации и выраженности кровотечения и/или анемии (см. также ПЕРЕДОЗИРОВКА).

Проявлениями геморрагических осложнений могут быть слабость, астения, бледность кожных покровов, головокружение, головная боль или отек неустановленной этиологии, диспноэ, шок неизвестной этиологии. В некоторых случаях как следствие анемии отмечали такие симптомы сердечной ишемии, как боль в груди или стенокардия.

При применении Ксарелто появлялись сообщения о таких осложнениях, обусловленных тяжелым кровотечением, как абдоминальный компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Поэтому при оценке состояния пациента, которому назначены антикоагулянты, следует учитывать возможность возникновения кровотечения.

В табл. 3 приведена частота всех побочных эффектов, которые возникали при применении Ксарелто. В пределах каждой группы побочные реакции представлены в порядке убывания тяжести. Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); единичные ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

Таблица 3

Побочные реакции, возникавшие в период лечения у пациентов, которые принимали участие в исследованиях фазы III (обобщенные результаты RECORD 1-4, Einstein-DVT, Einstein Extension, ROCKET и J-ROCKET)

Органы и системы	Часто	Нечасто	Единичные
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы	Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитемия (включая увеличение количества тромбоцитов ^A)	
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Тахикардия		
Нарушения со стороны органа зрения	Кровоизлияния в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)		
Нарушения со стороны ЖКТ	Желудочно-кишечные кровотечения (включая	Сухость во рту	

	<p>кровотечения из десен и ректальные кровотечения)</p> <p>Боль в животе и ЖКТ</p> <p>Диспепсия</p> <p>Тошнота</p> <p>Запор^А</p> <p>Диарея</p> <p>Рвота^А</p>		
Системные нарушения и реакции в месте введения препарата	<p>Лихорадка^А</p> <p>Периферические отеки</p> <p>Общее ухудшение самочувствия и снижение активности (включая повышенную утомляемость, астению)</p>	<p>Плохое самочувствие (включая недомогание)</p> <p>Локализованные отеки^А</p>	
Гепатобилиарные нарушения		Нарушения функции печени	Желтуха
Нарушения со стороны иммунной системы		<p>Аллергические реакции</p> <p>Аллергический дерматит</p>	
Травмы, отравления, процедурные осложнения	<p>Постпроцедурные кровотечения (включая постоперационную анемию и кровотечения из раны)</p> <p>Гематомы</p>	Секреция из раны ^А	
Результаты анализов	Повышение активности трансаминаз	<p>Повышение активности билирубина</p> <p>Повышение активности ЩФ в крови^А</p> <p>Повышение активности ЛДГ^А</p> <p>Повышение активности липазы^А</p> <p>Повышение активности амилазы^А</p> <p>Повышение активности ГГТ^А</p>	Повышение уровня конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АлАТ или билирубина (при таком уровне))

Нарушения со стороны костно-мышечного аппарата	Боль в конечностях ^А	Гемартроз	Кровоизлияния в мышцах
Нарушения со стороны ЦНС	Головокружение Головная боль Синкопальные состояния	Внутричерепные кровоизлияния	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Урогенитальные кровотечения (включая гематурию и меноррагию ^В)	Нарушения функции почек (включая повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови) ^А	
Нарушения со стороны органов дыхания	Носовые кровотечения	Кровохарканье	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда) Сыпь Экхимоз	Крапивница Кожные и подкожные кровоизлияния	
Сосудистые нарушения	Артериальная гипотензия Гематома		

^АВыявляли после обширных ортопедических оперативных вмешательств.

^ВОтмечены при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте до 55 лет.

Побочные реакции на основании анализа результатов других клинических исследований

В других клинических исследованиях Ксарелто сообщалось об образовании сосудистых псевдоаневризм при проведении чрескожных хирургических вмешательств.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты с искусственными клапанами сердца. Безопасность и эффективность Ксарелто не изучали у пациентов с искусственными сердечными клапанами; поэтому отсутствуют данные, подтверждающие, что Ксарелто в дозе 20 мг (в дозе 15 мг у пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести) у этих пациентов обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект.

Сопутствующая терапия. Ксарелто не рекомендуется пациентам, которые получают сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например ритонавир). Эти препараты являются мощными ингибиторами СYP 3A4 и одновременно Р-гликопротеина (Pgp). Поэтому эти лекарственные средства могут клинически значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что может приводить к повышению риска возникновения кровотечения.

Однако азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор СYP 3A4, оказывает менее выраженное влияние на концентрацию ривароксабана, и поэтому его можно принимать одновременно с Ксарелто (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

Нарушение функции почек. Необходимо с осторожностью применять Ксарелто при лечении больных с почечной недостаточностью средней тяжести, которые одновременно получают препараты, приводящие к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может быть повышена (в среднем в 1,6 раза), что может вызвать повышение риска возникновения кровотечения. Из-за основного заболевания такие пациенты относятся к группе повышенного риска возникновения кровотечений и тромбоза.

Учитывая ограниченные клинические данные у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30–15 мл/мин), необходимо с осторожностью применять Ксарелто во время лечения таких больных.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) клинические данные отсутствуют. Не рекомендуется назначать ривароксабан этим пациентам (см. ПРИМЕНЕНИЕ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА).

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском возникновения кровотечения и пациенты, которым одновременно назначают системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами ВИЧ-протеазы, после начала лечения должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления возможного кровотечения.

Риск возникновения кровотечения. Антитромботические препараты, такие как Ксарелто, следует применять с осторожностью в лечении пациентов с повышенным риском возникновения кровотечения, в том числе при наличии:

врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям;

неконтролируемой тяжелой АГ;

язвенной болезни ЖКТ в активной стадии;

язвы ЖКТ в анамнезе;

сосудистой ретинопатии;

недавнего внутримозгового или внутримозгового кровоизлияния;

внутриспинальных или внутричерепных сосудистых аномалий;

недавно выполненных вмешательств на головном, спинном мозге или глазах;

легочного кровотечения в анамнезе или бронхоэктаза.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении ривароксабана пациентам, которые применяют лекарственные средства, влияющие на гемостаз, например НПВП, ингибиторы агрегации тромбоцитов или другие антитромботические средства.

При назначении пациентам с риском развития язвенной болезни ЖКТ следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

Если причина снижения уровня гемоглобина или АД не установлена, необходимо вести поиск источника кровотечения.

Хирургические операции и вмешательства. При необходимости выполнения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства применение Ксарелто следует прекратить не менее чем за 24 ч до вмешательства, если это возможно, в зависимости от клинического решения врача.

Если процедуру невозможно отложить, следует оценить наличие повышенного риска возникновения кровотечения и срочность вмешательства.

Прием Ксарелто после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства следует возобновить как можно скорее при условии, что это позволяет клиническая ситуация, и при отсутствии нарушений гемостаза.

Женщины репродуктивного возраста. Женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время приема Ксарелто.

Удлинение интервала Q–T. При применении Ксарелто не отмечено эффекта удлинения интервала Q–T.

Информация о вспомогательных веществах. Ксарелто содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, сопровождающимися непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и мальабсорбцией глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

Применение в период беременности и кормления грудью. Данные о применении ривароксабана при лечении беременных отсутствуют.

Результаты экспериментов на животных, которые указывают на токсичность ривароксабана для матери, связаны с фармакологическим механизмом действия препарата (например геморрагические осложнения). Из-за потенциальной репродуктивной токсичности, обусловленной значительным риском возникновения кровотечений и прохождения ривароксабана через плацентарный барьер применение Ксарелто во время беременности противопоказано (см. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Женщинам репродуктивного возраста следует применять эффективные средства контрацепции в период лечения ривароксабаном.

Данные о применении ривароксабана женщинами в период кормления грудью отсутствуют. В результате исследований на животных установлено, что ривароксабан проникает в грудное молоко. Ксарелто можно применять только после прекращения кормления грудью (см. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Дети. Безопасность и эффективность применения Ксарелто у детей и подростков не установлена.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или другими механизмами. Сообщалось о нечастых случаях синкопального состояния или головокружения, что может влиять на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Пациентам, у которых отмечаются реакции такого типа, не следует управлять транспортными средствами или другими механизмами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

выведение ривароксабана из организма осуществляется, главным образом, путем метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), и почечной экскреции неизмененных лекарственных веществ с использованием транспортных систем Pgp/BCRP (белка резистентности рака молочной железы).

Ривароксабан не угнетает активность изофермента CYP 3A4 и другие основные изоформы цитохрома.

Ривароксабан не индуцирует изофермент CYP 3A4 и другие основные изоформы цитохрома.

Сочетанное применение ривароксабана и мощных ингибиторов изофермента CYP 3A4 и одновременно Pgp может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значимо увеличить системное влияние.

Сочетанное применение ривароксабана и азолового противогрибкового препарата кетоконазола (по 400 мг 1 раз в сутки), который является мощным ингибитором CYP 3A4 и одновременно Pgp, отмечали повышение средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6 раза и увеличение средней C_{max} ривароксабана в 1,7 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамических эффектов препарата.

При одновременном назначении ривароксабана и ингибитора ВИЧ-протеазы ритонавира (600 мг 2 раза в сутки), который является мощным ингибитором CYP 3A4 и Pgp, отмечали повышение AUC ривароксабана в 2,5 раза и увеличение средней C_{max} ривароксабана в 1,6 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамических эффектов препарата.

В связи с этим не рекомендуется применять ривароксабан при лечении пациентов, которым одновременно назначают системные азоловые противогрибковые препараты или ингибиторы ВИЧ протеазы (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), который значительно ингибирует активность изофермента CYP 3A4 и умеренно — Pgp, обуславливает увеличение среднего равновесного значения AUC в 1,5 раза и повышение C_{max} в 1,4 раза. Это увеличение AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

При применении эритромицина (по 500 мг 3 раза в сутки), который умеренно ингибирует активность изофермента CYP 3A4 и Pgp, выявляли увеличение средних равновесных значений AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Флуконазол (по 400 мг 1 раз в сутки), который умеренно ингибирует активность изофермента CYP 3A4, вызывал увеличение среднего равновесного значения AUC в 1,4 раза и увеличение C_{max} в 1,3 раза. Это увеличение AUC и C_{max} и считается клинически нерелевантным.

При одновременном назначении Ксарелто и рифампицина, который является мощным индуктором CYP 3A4 и Pgp, отмечали снижение средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельное уменьшение выраженности его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение Ксарелто с другими сильнодействующими индукторами CYP 3A4 (например фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или средствами на основе зверобоя) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Поэтому мощные индукторы изофермента CYP 3A4 следует с осторожностью назначать с ривароксабаном.

После комбинированного назначения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) отмечали аддитивный эффект относительно активности анти-Ха-фактора, который не сопровождался дополнительными изменениями проб свертываемости крови (протромбинового времени, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

Не выявлено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном (15 мг) и клопидогрелем (ударная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз 75 мг), однако в подгруппе пациентов отмечено достоверное увеличение длительности кровотечения, что не коррелировало с агрегацией тромбоцитов и уровнем Р-селектина или GP IIb/IIIa-рецептора.

После одновременного применения ривароксабана (15 мг) и 500 мг напроксена клинически значимого увеличения времени кровотечения не выявлено. Однако у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

При переходе пациентов с варфарина (МНО 2,0–3,0) на Ксарелто (20 мг) увеличивалось протромбиновое время/МНО более чем аддитивно (отмечали отдельные значения МНО до 12), в то время как влияние на АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и эндогенный тромбиновый потенциал были аддитивными.

Если необходимо определять фармакодинамические эффекты Ксарелто во время периода перехода, могут быть использованы PiCT и HerTest, поскольку варфарин не влияет на эти тесты. Начиная с 4-х суток после отмены варфарина и в дальнейшем все тесты (включая протромбиновое время, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП)) отражают лишь эффект Ксарелто.

Если желательно проверить фармакодинамические эффекты варфарина во время периода перехода, можно использовать определение МНО при достижении минимальной концентрации ривароксабана (через 24 ч после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан минимально влияет на результаты такого теста после указанного интервала времени.

Между варфарином и Ксарелто не отмечено фармакокинетического взаимодействия.

Препарат Ксарелто в дозировке 15 мг и 20 мг, следует принимать во время еды.

Не отмечалось фармакокинетических взаимодействий между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP 3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP 3A4 и Р-GP).

Одновременное применение ингибитора протонной помпы омепразола, антагониста рецептора H₂ ранитидина, антацидов алюминия гидроксида/магния гидроксида, напроксена, клопидогреля или эноксапарина не влияет на биодоступность и фармакокинетические свойства ривароксабана.

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

Влияние на лабораторные параметры. Влияние на показатели свертывания крови (протромбиновое время, АЧТВ, HerTest) является предсказуемым, с учетом механизма действия ривароксабана.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

зафиксированы редкие случаи передозировки до 600 мг без осложнений в виде кровотечения или других побочных реакций. Вследствие ограниченной абсорбции при введении препарата в супратерапевтических дозах 50 мг или выше ожидается эффект насыщения без дальнейшего роста среднего уровня в плазме крови.

Специфического антидота, обеспечивающего уменьшение выраженности фармакологических эффектов ривароксабана, не существует.

При передозировке препаратом для уменьшения всасывания ривароксабана можно применять активированный уголь. Учитывая высокое связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не выводится из организма путем диализа.

При возникновении осложнений в виде кровотечения следует отложить введение следующей дозы ривароксабана или прекратить лечение, в зависимости от ситуации. $T_{1/2}$ ривароксабана составляет около 5–13 ч. Лечение следует назначать индивидуально, в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. В случае необходимости следует провести надлежащее симптоматическое лечение, например механическую компрессию при интенсивном кровотечении из носа, хирургический гемостаз, восстановление водно-электролитного баланса и гемодинамическую поддержку, переливание крови или ее компонентов.

Если применение указанных мер не прекратило кровотечение, можно назначить концентрат протромбинового комплекса (PCC), концентрат активированного протромбинового комплекса (APCC) или рекомбинантный фактор VIIa.

Однако опыт применения этих средств при передозировке ривароксабана ограничен.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не будут влиять на антикоагулянтную активность ривароксабана.

Научного обоснования целесообразности или опыта применения системных гемостатических препаратов (например десмопрессина, аprotинина, транексамовой кислоты, аминокапроновой кислоты) для устранения передозировки ривароксабана нет.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

при температуре не выше 30 °С.