

Ксарелто: инструкция по применению

Состав

1 таблетка Ксарелто покрытая пленочной оболочкой содержит:

Активное вещество: ривароксабан микронизированный - 10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза 5сР, лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия лаурил сульфат; оболочка: железа оксид красный Е172, гипромеллоза 15сР, макрогол 3350, титана диоксид Е171.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой: на одной стороне - треугольник с обозначением дозировки (10), на другой - фирменный байеровский крест.

Фармакологическое действие

Механизм действия

Ксарелто - высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренние и внешние пути играет центральную роль в коагуляционном каскаде.

Фармакодинамические эффекты

Исследования на человеке показали наличие дозозависимого угнетения активности Ха фактора. Ксарелто оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и близко коррелирует с концентрациями в плазме ($r=0,98$), если для анализа используется набор Neoplastin®. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Показания прибора следует снимать в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и валидировано только для кумаринов и не может применяться для других антикоагулянтов. У пациентов, которым проводятся крупные ортопедические операции, 5/95-процентили для протромбина (Neoplastin®) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. во время достижения максимального эффекта) варьируют от 13 до 25 секунд.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Ривароксабан также влияет на активность анти-фактора Ха, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

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

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

Ривароксабан быстро всасывается; максимальные концентрации (Смаке.) достигаются через 2-4 часа после приема таблетки.

Биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80-100%), не зависит от приема пищи.

Ксарелто 10 мг можно назначать во время еды или независимо от приема пищи. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%. Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связана с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения - средний, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Метаболизм и выведение

Приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболической деградации и в дальнейшем в равных частях выводится с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также за счет независимых от системы цитохрома P450 механизмов. Окислительная деградация морфолиновой группы и гидролиз амидных групп являются основными участками биотрансформации.

Согласно полученным *in vitro* данным ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-гр (P-гликопротеина) и Bcgr (белка устойчивости к раку молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является наиболее важным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы терминальный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов - у пожилых пациентов.

Пол/Пожилкой возраст

У пожилых пациентов концентрации 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 сниженного (кажущегося) общего и почечного клиренса.

У мужчин и женщин клинически релевантные различия фармакокинетики не обнаружены. Различные весовые категории

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрации ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25 %).

Детский возраст

Данные по этой возрастной категории отсутствуют.

Межэтнические различия

Клинически релевантные различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афро-американской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Всасывание и биодоступность

Ривароксабан быстро всасывается; максимальные концентрации (C_{макс}.) достигаются через 2-4 часа после приема таблетки.

Биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80-100%), не зависит от приема пищи.

Ксарелто 10 мг можно назначать во время еды или независимо от приема пищи. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%. Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связана с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения - средний, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Метаболизм и выведение

Приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболической деградации и в дальнейшем в равных частях выводится с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также за счет независимых от системы цитохрома P450 механизмов. Окислительная деградация морфолиновой группы и гидролиз амидных групп являются основными участками биотрансформации.

Согласно полученным *in vitro* данным ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-гр (P-гликопротеина) и Bcgr (белка устойчивости к раку молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является наиболее важным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы терминальный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов - у пожилых пациентов.

Пол/Пожилые возраст

У пожилых пациентов концентрации 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 сниженного (кажущегося) общего и почечного клиренса.

У мужчин и женщин клинически релевантные различия фармакокинетики не обнаружены. Различные весовые категории

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрации ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25 %).

Детский возраст

Данные по этой возрастной категории отсутствуют.

Межэтнические различия

Клинически релевантные различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афро-американской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Печеночная недостаточность

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у больных, распределенных в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз заболеваний печени, главным образом, цирроза печени. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, критическим моментом нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Так как этот показатель соответствует только одному из

пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует со структурой классификации. В дальнейшем вопрос о лечении таких пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от классификации Чайлд-Пью.

Ксарелто противопоказан пациентам с заболеваниями печени, которые связаны с коагулопатией, приводящей к клинически релевантному риску кровотечений,

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

У больных циррозом печени со печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значимо сниженного клиренса лекарственного вещества, указывающего на серьезное заболевание печени. Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При проведении пробы на свертывание с определением протромбинового времени оценивается внешний путь, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. 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.

Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.

Почечная недостаточность

У больных с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение уровня воздействия ривароксабана, обратно пропорциональное снижению почечной функции, которую определяли по клиренсу креатинина.

У больных с легкой (клиренс креатинина 80-50 мл/мин.), среднетяжелой (клиренс креатинина 30-49 мл/мин.) или тяжелой (клиренс креатинина 15-29 мл/мин.) почечной недостаточностью наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций Ксарелто в плазме (AUC), соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточностью общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза, по сравнению со здоровыми добровольцами; при соответствующем увеличении протромбинового времени в 1,3, 2,2 и 2,4 раза.

Ксарелто следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) из-за увеличения риска кровотечения и тромбоза вследствие основного заболевания.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин отсутствуют. Не рекомендуется назначать ривароксабан пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Показания к применению

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших избирательные восстановительные оперативные вмешательства на коленном или тазобедренном суставе.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к Ксарелто или вспомогательным веществам препарата.

Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения).

Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, которая обуславливает клинически релевантный риск кровотечения.

Беременность и период лактации

Беременность и период лактации

Беременность

Эффективность и безопасность Ксарелто при беременности не установлены.

В исследованиях на крысах и кроликах было выявлено выраженное токсическое воздействие ривароксабана на беременных самок с изменениями в плаценте, обусловленными его фармакологическим механизмом (в том числе геморрагические осложнения), приводящее к развитию репродуктивной токсичности. Никаких признаков первичного тератогенного действия выявлено не было. Из-за повышения риска внутреннего кровотечения и имеющихся свидетельств о проникновении ривароксабана через плацентарный барьер прием Ксарелто при беременности противопоказан, (см. раздел «Противопоказания»).

Лактация

Эффективность и безопасность Ксарелто у кормящих матерей не установлены. У крыс ривароксабан секретируется в грудное молоко.

Поэтому прием Ксарелто начинают только после прекращения кормления грудью (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

В дозах до 200 мг/кг ривароксабан не оказывает влияния на мужскую или женскую фертильность.

Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований. За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечений), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях фармакологии безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

Способ применения и дозы

В целях профилактики ВТЭ при больших ортопедических операциях Ксарелто рекомендуется назначать по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения:

- 5 недель после большой операции на тазобедренном суставе;

- 2 недели после большой операции на коленном суставе.

Ксарелто можно принимать независимо от приема пищи.

Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза.

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

Отдельные группы пациентов

Коррекция дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической группы не требуется.

Дети

Клинические данные по применению у детей и подростков до 18 лет отсутствуют (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены). Поэтому Ксарелто не рекомендуется к применению у детей и подростков до 18 лет. Пациенты с печеночной недостаточностью

Ксарелто противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически релевантный риск кровотечения. Больным с другими заболеваниями печени изменения дозировки не требуются.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные на пациентах со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью) показывают на значимое усиление фармакологической активности. Необходимо соблюдать осторожность при назначении лекарственного средства Ксарелто пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью).

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

Пациенты с почечной недостаточностью

При назначении Ксарелто больным с легкой (клиренс креатинина 80-50 мл/мин.) или среднетяжелой (клиренс креатинина 30-49 мл/мин.) почечной недостаточностью снижение дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные на больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин.) показывают значимое повышение концентраций ривароксабана у этих больных. Поэтому в лечении этой категории больных Ксарелто следует применять с осторожностью.

Использование Ксарелто не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Побочное действие

Безопасность Ксарелто оценивалась по результатам четырех исследований, состоящих из III фаз, с участием 6097 пациентов, получавших 10 мг Ксарелто по поводу обширных ортопедических операций на нижних конечностях (тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава или тотальное эндопротезирование коленного сустава) на протяжении не более 39 дней, и в двух Ш-фазных

исследованиях, посвященных лечению ВТЭ с участием 2194 пациентов, получающих либо до 15 мг Ксарелто два раза в день в течение 3 недель, а затем по 20 мг один раз в день, либо до 20 мг один раз в день на протяжении до 21 месяца.

Кроме того данные по безопасности были получены в двух Ш-фазных исследованиях с участием 7750 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получавших по крайней мере одну дозу Ксарелто.

Исходя из своего механизма фармакологического действия, Ксарелто может повышать риск скрытого или явного кровотечения из любых тканей и органов, что может в свою очередь привести к постгеморрагической анемии. Риск кровотечения может повышаться у определенных

групп пациентов, например у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и / или у пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные средства, влияющие на гемостаз (см. раздел «Специальные предупреждения и меры предосторожности при использовании»). Признаки, симптомы и степени тяжести (в том числе до летального исхода), будут варьироваться в зависимости от локализации и выраженности кровотечения и / или анемии (См. раздел «Передозировка / Остановка кровотечения»).

Осложнения кровотечений могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки и беспричинного шока. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдались симптомы ишемической болезни сердца, такие как боль в груди или боли по типу стенокардии.

При приеме Ксарелто также зарегистрированы известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует учитывать возможность развития кровотечения.

Частота встречаемости НЛР, зарегистрированных при приеме Ксарелто, приведена в таблице ниже. Внутри каждой частотной группы нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения серьезности. Частота встречаемости определяется как:

-очень распространенные ($> 1/10$), распространенные (от $>1/100$ до $< 1/10$), нечастые (от $> 1/1000$ до $< 1/100$), редкие (от $> 1/10000$ до $<1/1000$),

-артериальной гипертензией и / или у пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные средства, влияющие на гемостаз (см. раздел «Специальные предупреждения и меры предосторожности при использовании»). Признаки, симптомы и степени тяжести (в том числе до летального исхода), будут варьироваться в зависимости от локализации и выраженности кровотечения и / или анемии (См. раздел «Передозировка / Остановка кровотечения»).

Осложнения кровотечений могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки и беспричинного шока. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдались симптомы ишемической болезни сердца, такие как боль в груди или боли по типу стенокардии.

При приеме Ксарелто также зарегистрированы известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует учитывать возможность развития кровотечения.

Частота встречаемости НЛР, зарегистрированных при приеме Ксарелто, приведена в таблице ниже. Внутри каждой частотной группы нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения серьезности. Частота встречаемости определяется как:

-очень распространенные ($> 1/10$), распространенные (от $>1/100$ до $< 1/10$), нечастые (от $> 1/1000$ до $< 1/100$), редкие (от $> 1/10000$ до $< 1/1000$),

Передозировка

Зарегистрированы редкие случаи передозировки (до 600 мг - без развития кровотечения и других побочных реакций). При приеме доз, превышающих терапевтические (более 50 мг), имеет место эффект «потолка», когда из-за ограниченной всасывающей способности не происходит дальнейшего роста средней экспозиции препарата в плазме с увеличением принимаемой дозы.

Специфического антидота, блокирующего фармакодинамическое действие ривароксабана, не существует. В случае передозировки Ксарелто можно использовать активированный уголь. Из-за высокой степени связывания белками плазмы ривароксабан плохо диализируется.

Остановка кровотечения

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникают осложнения в виде кровотечения, нужно отложить очередной прием препарата либо при необходимости прекратить лечение. Ривароксабан имеет период полувыведения приблизительно от 5 до 13 часов.

Необходимо выбрать индивидуальный подход к лечению в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с использованием различных методик остановки кровотечения, замещение жидкостями и гемодинамическая поддержка, вливание препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от клинических проявлений анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если после выполнения вышеуказанных мероприятий кровотечение не останавливается, следует ставить вопрос о назначении специфических прокоагулянтов, таких как, концентрат протромбинового комплекса (КПК), активированный концентрат протромбинового комплекса (АКПК), или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Хотя в настоящее время клинический опыт использования указанных препаратов у лиц, получающих Ксарелто, недостаточен.

Протамина сульфат и витамин К не влияют на антикоагулянтную активность ривароксабана.

Опыта применения антифибринолитических лекарственных средств (транексамовая кислота, аминокaproновая кислота) у лиц, получающих Ксарелто, не имеется. Не имеется ни научного обоснования, ни опыта применения системных гемостатиков десмопрессина и аprotинина у лиц, получающих Ксарелто.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетические взаимодействия

Выведение ривароксабана осуществляется, главным образом, посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP 3A4, CYP 2J2)

и почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Bcrp (P-гликопротеина/белка устойчивости к раку молочной железы).

Необходима осторожность при совместном назначении Ксарелто с сильными индукторами CYP 3A4.

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

Одновременное применение Ксарелто и сильных ингибиторов изофермента CYP 3A4 и P- гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значимо увеличить системное воздействие.

Совместное применение Ксарелто и азолового противогрибкового препарата кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP 3A4 и P-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6 раза и увеличению средней C_{макс}, ривароксабана в 1,7 раза, сопровождающимся значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата.

Совместное назначение Ксарелто и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP 3A4 и P-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,5 раза и увеличению средней C_{макс}, ривароксабана в 1,6 раза, сопровождающимся значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ.

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана - с участием CYP 3A4 или P-гликопротеина - увеличивают концентрации ривароксабана в плазме до менее значимых значений.

Кларитромицин (500 мг два раза в день), мощный ингибитор CYP 3A4 и умеренно действующий ингибитор P-GP, вызывал 1,5-кратное увеличение среднего значения AUC ривароксабана и 1,6-кратное увеличение средней величины C_{мах}. Указанные величины, близкие к нормальным пределам колебаний значений AUC и C_{мах}, не являются клинически значимыми.

Эритромицин (500 мг три раза в день), умеренно ингибирующий CYP 3A4 и P-GP, вызывал 1,3-кратное увеличение среднего значения AUC ривароксабана и средней величины C_{мах}. Указанные величины находятся внутри нормальных пределов колебаний значений AUC и C_{мах} и не являются клинически значимыми.

Противогрибковый препарат флуконазол, являясь умеренным ингибитором цитохрома CYP3A4, оказывает меньшее влияние на экспозицию ривароксабана и может приниматься совместно. Флуконазол (400 мг один раз в день), умеренно ингибирующий CYP 3A4, вызывал 1,4-кратное увеличение среднего значения AUC ривароксабана и 1,3-кратное увеличение средней величины C_{мах}. Указанные величины находятся внутри нормальных пределов колебаний значений AUC и C_{мах} и не являются клинически значимыми.

Совместное введение с Ксарелто мощного индуктора CYP 3A4 и P-GP рифампицина приводило к приблизительно 50%-ому снижению среднего значения AUC ривароксабана со значительным снижением его фармакодинамического действия. Совместное введение с Ксарелто других мощных индукторов CYP 3A4 (например, фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала и растительных препаратов с содержанием зверобоя) может также привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови. Снижение концентрации ривароксабана в плазме крови не является клинически значимым.

Фармакодинамические взаимодействия

После комбинированного назначения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и Ксарелто (однократной дозы 10 мг) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности антифактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными эффектами в отношении проб на свертывание крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

После совместного назначения Ксарелто и напроксена в дозе 500 мг клинически релевантного удлинения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном и клопидогрелом (ударная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз 75 мг), но в подгруппе пациентов обнаружено релевантное увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

При переводе пациентов от варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на Ксарелто (20 мг) либо от Ксарелто (20 мг) на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) протромбиновое время/МНО (неопластин®) возрастало на большие величины, чем суммарный эффект (у отдельных пациентов значение МНО возрастало до 12), тогда как влияние на АЧТВ, торможение активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина носило аддитивный характер. Если необходимо определить фармакодинамическое действие Ксарелто в течение переходного периода, для этого можно использовать следующие тесты: активность антифактора Ха, PiCT и HepTest, поскольку прием варфарина не влияет на результаты указанных тестов. Через 4 дня после прекращения приема варфарина результаты всех тестов (в том числе ПТВ, АЧТВ, торможение активности фактора Ха и ЭПТ) будут отражать только действие Ксарелто (см. раздел «Дозировка и способ применения»).

Оценить фармакодинамическое действие варфарина в течение переходного периода можно с помощью теста на определение МНО при $C_{мин}$ ривароксабана (через 24 часа после предшествующего приема ривароксабана), поскольку влияние ривароксабана на результаты указанного теста в указанный момент времени минимально.

Никакого фармакокинетического взаимодействия между варфарином и Ксарелто не наблюдалось.

Сопутствующее применение других препаратов

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстратом CYP 3A4), дигоксином (субстратом Р-гликопротеина) или аторвастатином (субстратом CYP 3A4 и Р-gp).

Клинически значимого взаимодействия с пищей не отмечалось.

Влияние на лабораторные параметры

Влияние на результаты проб на параметры свертывания (протромбиновое время, АЧТВ, Hep Test®) соответствует ожидаемому, с учетом механизма действия ривароксабана

Переход от приема антагонистов витамина К (ABK) на Ксарелто. При лабораторном определении МНО у пациентов, перешедших с ABK (антагонисты витамина К) на Ксарелто, будет иметь место систематическая ошибка в сторону завышения значений. Тест для определения МНО не подходит для измерения антикоагулянтной активности Ксарелто и потому не используется для этих целей.

Переход от приема Ксарелто к антагонистам витамина К (ABK).

В период перехода с Ксарелто на ВКА существует вероятность развития синдрома избыточной коагуляции. На время любого перехода к приему альтернативных антикоагулянтов необходимо осуществлять непрерывные адекватные мероприятия, направленные на оптимизацию свертывающей способности крови. Следует отметить, что Ксарелто может способствовать повышению МНО.

Пациентам, переходящим от Ксарелто к АВК, следует одновременно принимать АВК до достижения МНО $> 2,0$. В первые два дня переходного периода следует принимать стандартную дозу АВК, а затем еще одну дозу в зависимости от МНО. В случае, если пациенты получают как Ксарелто, так и АВК, МНО определяют не ранее чем через 24 ч после предыдущего приема Ксарелто, но до очередного приема препарата. Для надежного определения МНО по завершении курса Ксарелто его следует производить через 24 часа после последнего приема препарата.

Переход с парентерального введения антикоагулянтов на Ксарелто. Для пациентов, получающих антикоагулянты парентерально, Ксарелто следует начинать за 0 - 2 часа до назначенного времени очередного парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина (НМГ)) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного нефракционированного гепарина (НФГ)).

Переход от приема Ксарелто к парентеральным антикоагулянтам

По завершении курса Ксарелто следует ввести первую дозу антикоагулянта парентерально вместо очередного по времени приема Ксарелто.

Особенности применения

Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами Ксарелто имеет некоторое влияние на способность водить автомобиль и управлять механизмами. Побочные реакции, такие как обморок и головокружение, описаны в разделе «Побочное действие». Пациенты с такими побочными реакциями не должны водить автомобиль и управлять механизмами.

Несовместимость

Неизвестна.

Меры предосторожности

Ксарелто следует назначать с осторожностью пациентам со среднетяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) и получающим сопутствующее лечение, которое может привести к увеличению плазменных концентраций ривароксабана.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрации ривароксабана в плазме могут быть значимо повышены, что может

привести к повышенному риску кровотечений. Из-за основного заболевания для этих пациентов повышен риск как кровотечения, так и тромбоза. Вследствие ограниченных данных Ксарелто следует применять с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин.

Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому не рекомендуется использовать Ксарелто у данной категории пациентов.

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 кровотечений. Такой контроль может включать регулярные физикальные обследования пациентов, пристальное наблюдение за отделяемым из дренажа хирургической раны и периодические измерения уровня гемоглобина.

Противогрибковый препарат флуконазол, являясь умеренным ингибитором цитохрома CYP3A4, оказывает меньшее влияние на экспозицию ривароксабана и может приниматься совместно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение ривароксабана не изучалось в клинических исследованиях при оперативных вмешательствах при переломах тазобедренного сустава, поэтому не рекомендуется у пациентов при данных переломах.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении ривароксабана пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, НПВС, ингибиторы агрегации тромбоцитов или другие антитромботические средства.

При необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать место кровотечения.

На фоне лечения Ксарелто удлинения интервала QTc не наблюдалось.

При выполнении спинномозговой (эпидуральной/спинальной) анестезии или пункции для пациентов, получающих антитромботики для профилактики тромбозомболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к стойкому параличу. Риск этих событий в дальнейшем повышается при использовании постоянных катетеров или сопутствующем применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Травма при выполнении эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут способствовать повышению риска. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости ног, дисфункции кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологической симптоматики необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или готовящимся к получению антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза. Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы Ксарелто. Ксарелто не следует назначать ранее, чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера. В случае травматической пункции назначение Ксарелто следует отложить на 24 часа.

Поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза, пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лапа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы принимать ривароксабан не следует.

Форма выпуска

По 5 или по 10 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ.

1 блистер с 5 таблетками, 1, 3 или 10 блистеров с 10 таблетками (упаковка на 100 таблеток для стационаров) в картонную пачку вместе с инструкцией по применению

Условия хранения

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

Срок годности

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту