

Что мне нужно знать о препарате Ксарива?

- ◆ Ксарива разжижает кровь, предотвращая образование опасных сгустков крови.
- ◆ Ксарива необходимо принимать точно в соответствии с рекомендациями врача. Чтобы обеспечить оптимальную защиту от образования тромбов, **никогда не пропускайте прием.**
- ◆ Вы не должны прекращать прием Ксарива, не посоветовавшись предварительно со своим врачом, поскольку у вас может возрасти риск образования тромбов.
- ◆ До начала приема Ксарива сообщите своему врачу о других лекарствах, которые вы

принимаете в настоящее время, принимали недавно или собираетесь принимать.

- ◆ Перед любой операцией или инвазивной процедурой сообщите своему врачу, что вы принимаете Ксарива.

Когда мне следует обратиться за советом к своему врачу?

При приеме Ксарива, важно помнить о его возможных нежелательных эффектах. Кровотечение - наиболее частый нежелательный эффект. Не начинайте принимать Ксарива, без предварительной консультации с врачом, если вы знаете, что у вас есть риск кровотечения.

Немедленно сообщите своему врачу, если у вас есть какие-либо признаки или симптомы кровотечения, например:

- ◆ боль
- ◆ отек или дискомфорт
- ◆ головная боль, головокружение или слабость
- ◆ необычный синяк, кровотечение из носа, кровоточивость десен, порезы, которые требуют много времени, чтобы остановить кровотечение
- ◆ более сильные, чем обычно, менструальные выделения или вагинальное кровотечение
- ◆ кровь в моче (моча розового или коричневого цвета), стул красного или черного цвета

- ◆ кашель или рвота с кровью или массой, похожей на кофейную гущу

Как принимать Ксарива?

Для обеспечения терапевтического эффекта Ксарива:

- 2,5 мг следует принимать независимо от приема пищи
- 10 мг следует принимать независимо от приема пищи
- 15 мг следует принимать во время приема пищи
- 20 мг следует принимать во время приема пищи

ПАМЯТКА ПАЦИЕНТА

- Ксарива 2,5 мг
- Ксарива 10 мг
- Ксарива 15 мг
- Ксарива 20 мг



- ◆ **Всегда носите эту памятку с собой**
- ◆ **Покажите эту памятку каждому врачу или стоматологу перед лечением**

Я принимаю препарат Ксарива (ривароксабан)

ФИО:

Другие лекарственные препараты/заболевания:

Адрес:

Дата рождения:

Вес:

В случае чрезвычайной ситуации обратитесь к:

ФИО врача:

Номер телефона врача:

Печать врача:

Также обратитесь к:

ФИО:

Номер телефона:

Степень родства:

Информация для специалистов здравоохранения:

- ◆ Не следует использовать значение МНО, поскольку оно не является достоверным показателем антикоагулянтной активности Ксарива.



КСАРИВА (РИВАРОКСАБАН)

*Руководство
для специалистов
здравоохранения*



Данное руководство предназначено для поддержки правильного применения препарата Ксарива при следующих показаниях:

- Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых
- Профилактика венозной тромбоза (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава
- Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с клиническими проявлениями заболевания периферических артерий (ЗПА) при высоком риске ишемических осложнений
- Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) с повышенными уровнями кардиальных биомаркеров в сочетании с антитромбоцитарной терапией

Руководство для специалистов здравоохранения

Руководство включает следующую информацию:

- **Рекомендации по дозировке**
- **Применение препарата**
- **Периоперационное ведение**
- **Противопоказания**
- **Передозировка**
- **Тактика при кровотечениях**
- **Контроль коагуляции**



Руководство содержит рекомендации по минимизации риска кровотечения при применении препарата Ксарива, и не заменяет общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП):

<https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>

Памятка пациента

Памятка пациента предоставляется каждому пациенту при назначении лекарственного препарата Ксарива 2,5 мг, 10 мг, 15 мг или 20 мг.

Пожалуйста, объясните пациенту и/или лицу, осуществляющему уход, последствия лечения антикоагулянтами, в частности, подчеркнув необходимость соблюдения следующих правил:

- Соблюдение режима приема препарата
- Прием препарата во время еды (только для таблеток дозировкой 15 мг и 20 мг)
- Распознавание признаков или симптомов кровотечения
- Когда обращаться за медицинской помощью

Памятка пациента проинформирует лечащего врача или стоматолога о том, что пациент проходит антикоагулянтную терапию и будет содержать необходимую контактную информацию для экстренных случаев.

Пациент и/или лицо, осуществляющее уход, должен быть проинструктирован о необходимости всегда носить с собой памятку пациента и предоставлять ее каждому медицинскому работнику. Пожалуйста, попросите пациента поставить отметку о принимаемой дозе в соответствующем поле памятки пациента.



СОДЕРЖАНИЕ

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	5
Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых	18
Профилактика венозной тромбоемболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава	31
Применение при ишемической болезни сердца (ИБС) и заболевании периферических артерий (ЗПА) у взрослых пациентов	43
Вторичная профилактика острого коронарного синдрома (ОКС) у взрослых пациентов	56



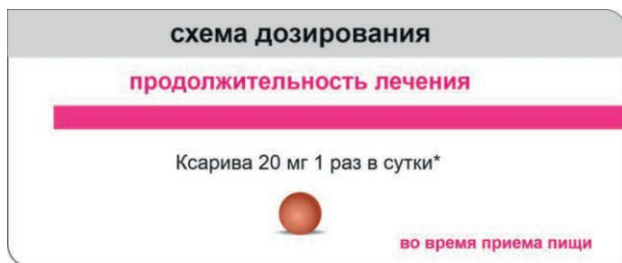
Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения с одним или несколькими факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака.



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ

Рекомендуемая доза для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий составляет 20 мг один раз в сутки.



*У пациентов с тяжелой и умеренной почечной недостаточностью рекомендуемая доза составляет 15 мг один раз в сутки.

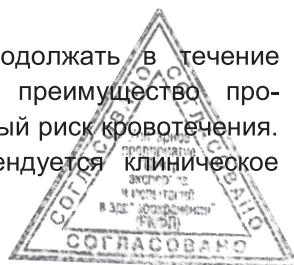
Пациенты с нарушениями функции почек

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 15 мг один раз в сутки. Препарат Ксарива должен назначаться с осторожностью для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин), поскольку ограниченные клинические данные о применении ривароксабана указывают на значительное повышение концентраций ривароксабана у этих пациентов. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин.

Препарат Ксарива следует назначать с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью, одновременно получающих другие лекарственные препараты, которые увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Продолжительность терапии

Лечение препаратом Ксарива следует продолжать в течение длительного времени, при условии, что преимущество профилактики инсульта превышает потенциальный риск кровотечения. В течение всего периода лечения рекомендуется клиническое



наблюдение в соответствии с практикой применения антикоагулянтной терапии.

Пропущенная доза

При пропуске дозы, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ксарива и на следующий день продолжить регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее дозы.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий и запланированным ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) со стентированием

Существует ограниченный опыт применения сниженной дозы ривароксабана 15 мг один раз в сутки (или ривароксабан 10 мг один раз в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин)) в дополнение к ингибитору P2Y12 в течение максимум 12 месяцев у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с запланированным ЧКВ со стентированием, которые нуждаются в пероральной антикоагуляции.

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

Лечение препаратом Ксарива может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При проведении кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение препаратом Ксарива следует начинать минимум за 4 часа до кардиоверсии.

До начала проведения кардиоверсии следует убедиться, что пациент принимал Ксарива в соответствии с предписаниями. В решении вопроса о начале и продолжительности лечения следует учитывать действующие руководства по антикоагулянтной терапии у пациентов с запланированной кардиоверсией.



Применение препарата

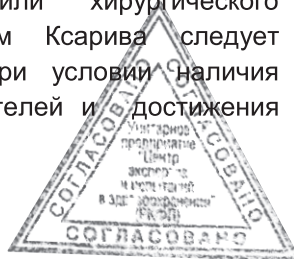
Таблетки Ксарива 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды. Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, можно измельчить таблетку и употребить ее, размешав непосредственно перед приемом с водой или пищей мягкой консистенции, например, яблочным пюре, после чего следует сразу принять пищу. После приема измельченной таблетки Ксарива 15 мг и 20 мг следует сразу принять пищу.

Измельченную таблетку Ксарива можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильного положения желудочного зонда в желудке. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд вместе с небольшим количеством воды (50 мл), после чего его необходимо промыть водой для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения активного вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, так как это может привести к снижению абсорбции и, таким образом, к уменьшению воздействия активного вещества. После приема измельченных таблеток Ксарива 15 мг или 20 мг следует немедленно ввести дозу энтерального питания.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

При необходимости инвазивной процедуры или хирургического вмешательства:

- Препарат Ксарива 15 мг или 20 мг должен быть отменен как минимум за 24 часа до хирургического вмешательства и на основании клинического заключения врача.
- Если хирургическое вмешательство не может быть отложено, повышенный риск кровотечения следует оценить в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.
- После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства лечение препаратом Ксарива следует возобновить как можно быстрее, при условии наличия соответствующих клинических показателей и достижения надлежащего гемостаза.



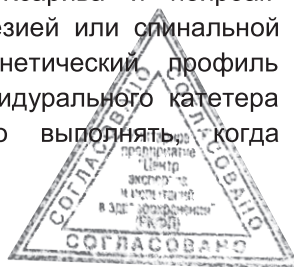
СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ СПИНАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной) или спинальной/эпидуральной пункции, пациенты, принимающие антитромботические средства для профилактики тромбозмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или постоянному параличу. Риск развития таких явлений в дальнейшем повышается:

- при использовании в послеоперационном периоде постоянных эпидуральных катетеров
- сопутствующем использовании лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз
- травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции

Пациентов следует регулярно контролировать на наличие признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен учитывать потенциальную пользу по отношению к риску, прежде чем проводить нейроаксиальное вмешательство у пациентов, получающих антикоагулянты, или пациентов, которым предстоит антикоагулянтная терапия для тромбопрофилактики. Клинический опыт применения ривароксабана 15 мг и 20 мг в таких ситуациях отсутствует.

Чтобы снизить потенциальный риск кровотечения, связанный с одновременным применением препарата Ксарива и нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезией или спинальной пункцией, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше всего выполнять, когда



противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое. Однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта для каждого пациента неизвестно.

Время установки или удаления эпидурального катетера, основанное на фармакокинетических характеристиках ривароксабана, должно составлять не менее 2-х периодов полувыведения, т.е. не менее 18 часов для молодых пациентов и 26 часов для пожилых пациентов после последнего приема Ксарива (см. раздел 5.2 ОХЛП). После удаления катетера должно пройти не менее 6 часов до приема следующей дозы Ксарива.

В случае травматичной пункции прием Ксарива следует отложить на 24 часа.

ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА КСАРИВА



Для пациентов, проходящих лечение для профилактики инсульта и системной эмболии, терапию АВК следует прекратить, а лечение препаратом Ксарива начать при **МНО ≤ 3,0**.

Измерение МНО нецелесообразно для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива и поэтому не должно использоваться для этой цели. Лечение только препаратом Ксарива не требует рутинного контроля коагуляции.



ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА КСАРИВА НА АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К (АВК)



*См. рекомендации по дозированию для получения необходимой суточной дозы.

Очень важно обеспечить адекватную антикоагуляцию и при этом минимизировать риск кровотечения при переходе с одного препарата на другой.

При переходе с препарата Ксарива на АВК пациентам следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$** . В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК, затем доза АВК подбирается на основании определения МНО.

Нецелесообразно использовать МНО для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива. Во время одновременного приема препарата Ксарива и АВК, МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы Ксарива, непосредственно перед приемом следующей дозы Ксарива. Достоверные показатели МНО могут быть получены минимум через 24 часа после прекращения приема Ксарива.



ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА КСАРИВА

- Пациентам, постоянно принимающим парентеральные антикоагулянты, например, внутривенное введение нефракционированного гепарина, прием Ксарива следует начинать в момент прекращения непрерывного введения парентерального антикоагулянта.
- Пациентам, принимающим парентеральный антикоагулянт, например, низкомолекулярный гепарин (НМГ): следует прекратить парентеральное введение препарата и начать прием препарата Ксарива за 0–2 часа до момента следующего планового введения парентерального антикоагулянта.

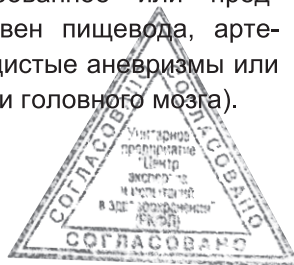
ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА КСАРИВА НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент следующего планового приема препарата Ксарива.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, Ксарива может увеличивать риск кровотечений, поэтому применение препарата Ксарива противопоказано у пациентов:

- С клинически значимым активным кровотечением
- С повреждением или состоянием, связанным с повышенным риском массивного кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга).



- Получающих сопутствующее лечение любыми другими антикоагулянтами, такими как: нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.д.), за исключением случаев смены антикоагулянтной терапии или когда применяется НФГ в дозах, необходимых для поддержания открытого центрального венозного или артериального катетера
- С заболеванием печени, сопровождающимся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью

Препарат Ксарива также противопоказан в следующих случаях:

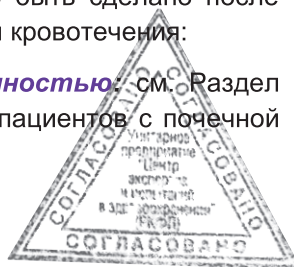
- Повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата
- Во время беременности. Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения препаратом Ксарива
- Во время кормления грудью. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении / воздержании от терапии.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск кровотечения увеличивается с возрастом. Некоторые группы пациентов подвергаются повышенному риску развития кровотечения и должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов осложнений кровотечения.

Решение о лечении этих пациентов должно быть сделано после оценки пользы лечения в сравнении с риском кровотечения:

- **Пациенты с почечной недостаточностью:** см. Раздел «Рекомендации по дозированию» для пациентов с почечной недостаточностью



- **Пациенты, получающие сопутствующую терапию другими лекарственными препаратами:**

- Ксарива не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром)

- Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарива пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

- **Пациенты, с другими факторами риска кровотечений:**

Как и другие антитромботические препараты, Ксарива не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как:

- врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями

- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония

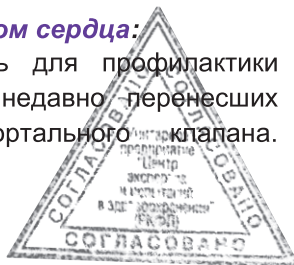
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта **без активного изъязвления**, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс)

- сосудистая ретинопатия

- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе

- **Пациенты с искусственным клапаном сердца:**

Ривароксабан не следует применять для профилактики образования тромбов у пациентов, недавно перенесших чрезкатетерное протезирование аортального клапана.



Эффективность и безопасность ривароксабана не изучалась у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, адекватность антикоагулянтной терапии в данной популяции пациентов при приеме ривароксабана. Не рекомендуется применение ривароксабана для указанных пациентов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

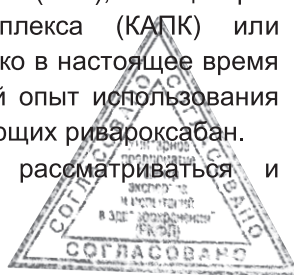
В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации ривароксабана без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.

ТАКТИКА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Если у пациента, получающего препарат Ксарива, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить.

Индивидуальное лечение кровотечения может включать:

- Симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия, хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитарной массы.
- Если перечисленные выше мероприятия не приводят к остановке кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (pVIIa). Однако в настоящее время имеется очень ограниченный клинический опыт использования данных препаратов у пациентов, принимающих ривароксабан.
- Повторное введение pVIIa ф должно рассматриваться и



титроваться в зависимости от положительной динамики по кровотечению. В зависимости от наличия в стране, в случае массивного кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста- коагулолога. Не ожидается влияния протамина сульфата и витамина К на антикоагулянтную активность ривароксабана.

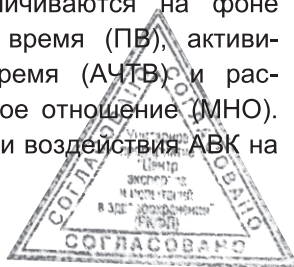
- Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан.
- Нет научного обоснования целесообразности или опыта применения системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.
- Из-за высокой степени связывания с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.

КОНТРОЛЬ КОАГУЛЯЦИИ

Препарат Ксарива не требует регулярного контроля свертывания крови. Тем не менее, измерение количества ривароксабана может быть полезно в исключительных ситуациях, когда знание об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинического решения, например, при передозировке и экстренной операции.

Anti-FXa анализ со специфической калибровкой для измерения уровня ривароксабана является доступным в настоящее время. При наличии клинических показаний гемостатический статус также можно оценить при помощи подсчета протромбинового времени с использованием набора Neoplastin, как описано в ОХЛП.

Следующие показатели коагуляции увеличиваются на фоне лечения ривароксабаном: протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и рассчитанное международное нормализованное отношение (МНО). Поскольку МНО было разработано для оценки воздействия АВК на



протромбиновое время, нецелесообразно использовать МНО для измерения активности ривароксабана. Решения о дозировке или лечении не должны основываться на результатах МНО, кроме случаев перехода пациента с Ксарива на АВК, как описано выше.



Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых (не рекомендуется применение у гемо-динамически нестабильных пациентов с ТЭЛА).



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ

Рекомендуемая доза препарата Ксарива для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель. В дальнейшем показано применение по 20 мг 1 раз в сутки.

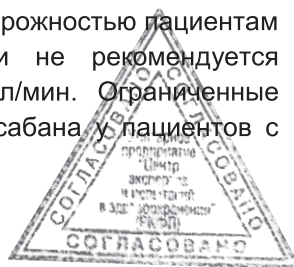


*Пациентам с ТГВ / ТЭЛА и почечной недостаточностью можно рассмотреть возможность снижения дозы

При наличии показаний к длительной профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА (после лечения ТГВ или ТЭЛА в течение как минимум 6 месяцев) рекомендуемая доза составляет 10 мг **один раз в сутки**. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как наличие осложненных сопутствующих заболеваний или рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне длительной терапии препаратом Ксарива в профилактической дозе 10 мг **один раз в сутки**, следует рассмотреть прием дозы препарата Ксарива 20 мг **один раз в сутки**. Ксарива в дозе 10 мг **не рекомендуется** применять в течение первых 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

Пациенты с нарушениями функции почек

Препарат Ксарива должен назначаться с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью и не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин. Ограниченные клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с



тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) указывают на значительное повышение концентраций ривароксабана у этих пациентов. Для лечения этой категории пациентов Ксарива следует применять с осторожностью.

Пациенты с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) для лечения ТГВ или ТЭЛА, профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА должны принимать 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель. Затем рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в сутки.

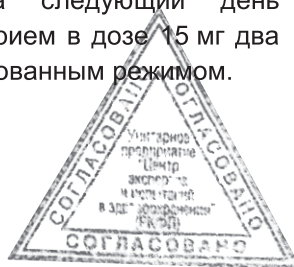
Снижение дозы с 20 мг один раз в сутки до 15 мг один раз в сутки следует рассматривать, когда оцениваемый риск кровотечения у пациента превышает риск рецидива ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация использования 15 мг один раз в сутки основана на фармакокинетической модели и не изучена в клинических условиях при данном состоянии. Если рекомендуемая доза составляет 10 мг один раз в сутки, коррекции дозы не требуется.

Продолжительность терапии

Терапия ривароксабаном должна продолжаться на протяжении длительного срока, при условии, что преимущество антикоагулянтной терапии превышает потенциальный риск кровотечения. Рекомендуется клинический мониторинг на протяжении всего периода лечения.

Пропущенная доза

- **Прием дважды в сутки** (15 мг на протяжении первых трех недель): Если пропущена доза, пациент должен немедленно принять Ксарива для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 30 мг. В этом случае можно принять 2 таблетки 15 мг одновременно. На следующий день необходимо продолжать регулярный прием в дозе 15 мг два раза в сутки в соответствии с рекомендованным режимом.



- **Прием один раз в сутки (20 мг после 21 дня приема):** Если пропущена доза, пациент должен немедленно принять Ксарива 20 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 20 мг один раз в сутки в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации, пропущенной ранее дозы.

Применение препарата

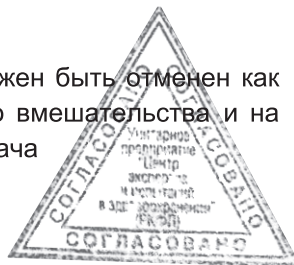
Таблетки Ксарива 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды. Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, можно измельчить таблетку и употребить ее, размешав непосредственно перед приемом с водой или пищей мягкой консистенции, например, яблочным пюре, после чего следует сразу принять пищу. После приема измельченной таблетки Ксарива 15 мг и 20 мг следует сразу принять пищу.

Измельченную таблетку Ксарива можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильного положения желудочного зонда в желудке. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд вместе с небольшим количеством воды (50 мл), после чего его необходимо промыть водой для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения активного вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, так как это может привести к снижению абсорбции и, таким образом, к уменьшению воздействия активного вещества. После приема измельченных таблеток Ксарива 15 мг или 20 мг следует немедленно ввести дозу энтерального питания.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

При необходимости инвазивной процедуры или хирургического вмешательства:

- Препарат Ксарива 15 мг или 20 мг должен быть отменен как минимум за 24 часа до хирургического вмешательства, и на основании клинического заключения врача



- Если хирургическое вмешательство не может быть отложено, повышенный риск кровотечения следует оценить в сравнении с и необходимостью срочного вмешательства
- После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства лечение препаратом Ксарива следует возобновить как можно быстрее, при условии наличия соответствующих клинических показателей и достижения надлежащего гемостаза.
 - при использовании в послеоперационном периоде постоянных эпидуральных катетеров
 - сопутствующем использовании лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз
 - травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции

СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ СПИНАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной) или спинальной/эпидуральной пункции, пациенты, принимающие антитромботические средства для профилактики тромбоэмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или постоянному параличу. Риск развития таких явлений в дальнейшем повышается:

- при использовании в послеоперационном периоде постоянных эпидуральных катетеров
- сопутствующем использовании лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз
- травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции

Пациентов следует регулярно контролировать на наличие признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен



учитывать потенциальную пользу по отношению к риску, прежде, чем проводить нейроаксиальное вмешательство у пациентов, получающих антикоагулянты или пациентов, которым предстоит антикоагулянтная терапия для тромбопрофилактики. Клинический опыт применения ривароксабана 15 мг и 20 мг в таких ситуациях отсутствует.

Чтобы снизить потенциальный риск кровотечения, связанный с одновременным применением препарата Ксарива и нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше всего выполнять, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое. Однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта для каждого пациента неизвестно.

Время установки или удаления эпидурального катетера, основанное на фармакокинетических характеристиках ривароксабана, должно составлять не менее 2-х периодов полувыведения, т.е. не менее 18 часов для молодых пациентов и 26 часов для пожилых пациентов после последнего приема Ксарива (см. раздел 5.2 ОХЛП). После удаления катетера должно пройти не менее 6 часов до приема следующей дозы Ксарива.

В случае травматичной пункции прием Ксарива следует отложить на 24 часа.

ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА КСАРИВА



Для пациентов, получающих лечение ТГВ и ТЭЛА, а также для профилактики их рецидива, терапию АВК следует прекратить, а лечение препаратом Ксарива начать при **МНО $\leq 2,5$** .

Измерение МНО нецелесообразно для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива и поэтому не должно использоваться для этой цели. Лечение только препаратом Ксарива не требует рутинного контроля коагуляции.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА КСАРИВА НА АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К (АВК)

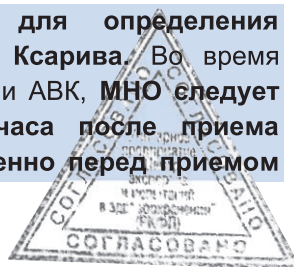


*См. рекомендации по дозированию для получения необходимой суточной дозы.

Очень важно обеспечить адекватную антикоагуляцию и при этом минимизировать риск кровотечения при переходе с одного препарата на другой.

При переходе с препарата Ксарива на АВК пациентам следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$** . В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК с последующим назначением дозы АВК, затем доза АВК подбирается на основании определения МНО.

Нецелесообразно использовать МНО для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива. Во время одновременного приема препарата Ксарива и АВК, МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы Ксарива, непосредственно перед приемом



следующей дозы Ксарива. Достоверные показатели МНО могут быть получены минимум через 24 часа после прекращения приема Ксарива.

ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА КСАРИВА

- Пациентам, постоянно принимающим парентеральные антикоагулянты, например, внутривенное введение нефракционированного гепарина, прием Ксарива следует начинать в момент прекращения непрерывного введения парентерального антикоагулянта.
- Пациентам, принимающим парентеральный антикоагулянт, например, низкомолекулярный гепарин (НМГ): следует прекратить парентеральное введение препарата и начать прием препарата Ксарива за 0–2 часа до момента следующего планового введения парентерального антикоагулянта.

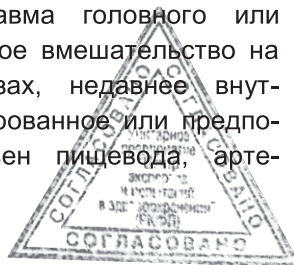
ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА КСАРИВА НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент следующего планового приема препарата Ксарива.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, Ксарива может увеличивать риск кровотечений, поэтому применение препарата Ксарива противопоказано у пациентов:

- С клинически значимым активным кровотечением
- С повреждением или состоянием, связанным с повышенным риском массивного кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, арте-



риовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга)

- Получающих сопутствующее лечение любыми другими антикоагулянтами, такими как: нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.д.), за исключением случаев смены антикоагулянтной терапии или когда применяется НФГ в дозах, необходимых для поддержания открытого центрального венозного или артериального катетера
- С заболеванием печени, сопровождающимся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью.

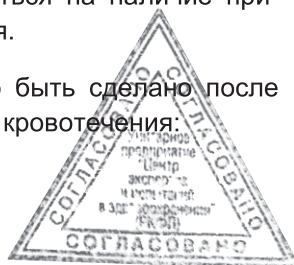
Препарат Ксарива также противопоказан в следующих случаях:

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата
- Во время беременности. Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения препаратом Ксарива
- Во время кормления грудью. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении / воздержании от терапии.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск кровотечения увеличивается с возрастом. Некоторые группы пациентов подвергаются повышенному риску развития кровотечения и должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов осложнений кровотечения.

Решение о лечении этих пациентов должно быть сделано после оценки пользы лечения в сравнении с риском кровотечения:

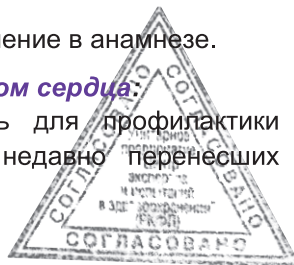


- **Пациенты с почечной недостаточностью:** см. Раздел «Рекомендации по дозированию» для пациентов с почечной недостаточностью
- **Пациенты, получающие сопутствующую терапию другими лекарственными препаратами:**
 - Ксарива не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром)
 - Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарива пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).
- **Пациенты, с другими факторами риска кровотечений:**

Как и другие антитромботические препараты, Ксарива не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как:

 - врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями
 - неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия
 - другие заболевания желудочно-кишечного тракта **без активного изъязвления**, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс)
 - сосудистая ретинопатия
 - бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.
- **Пациенты с искусственным клапаном сердца:**

Ривароксабан не следует применять для профилактики образования тромбов у пациентов, недавно перенесших



чрезкатетерное протезирование аортального клапана. Эффективность и безопасность ривароксабана не изучалась у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, адекватность антикоагулянтной терапии в данной популяции пациентов при приеме ривароксабана. Не рекомендуется применение ривароксабана для указанных пациентов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

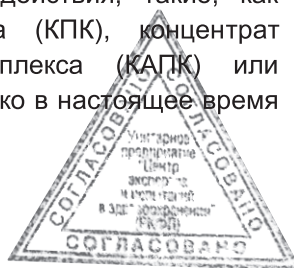
В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации ривароксабана без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.

ТАКТИКА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Если у пациента, получающего препарат Ксарива, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить.

Индивидуальное лечение кровотечения может включать:

- Симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия, хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитарной массы.
- Если перечисленные выше мероприятия не приводят к остановке кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (pVIIa). Однако в настоящее время



имеется очень ограниченный клинический опыт использования данных препаратов у пациентов, принимающих ривароксабан.

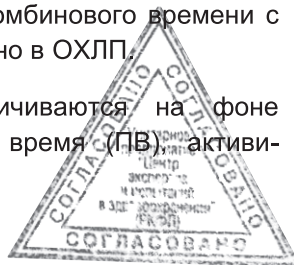
- Повторное введение рVIIаф должно рассматриваться и титроваться в зависимости от положительной динамики по кровотечению. В зависимости от наличия в стране, в случае массивного кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста- коагулолога. Не ожидается влияния протамина сульфата и витамина К на антикоагулянтную активность ривароксабана.
- Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан.
- Нет научного обоснования целесообразности или опыта применения системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.
- Из-за высокой степени связывания с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.

КОНТРОЛЬ КОАГУЛЯЦИИ

Препарат Ксарива не требует регулярного контроля свертывания крови. Тем не менее, измерение количества ривароксабана может быть полезно в исключительных ситуациях, когда знание об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинического решения, например, при передозировке и экстренной операции.

Anti-FXa анализ со специфической калибровкой для измерения уровня ривароксабана является доступным в настоящее время. При наличии клинических показаний гемостатический статус также можно оценить при помощи подсчета протромбинового времени с использованием набора Neoplastin, как описано в ОХЛП.

Следующие показатели коагуляции увеличиваются на фоне лечения ривароксабаном: протромбиновое время (ПВ), активи-



рованное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и рассчитанное международное нормализованное отношение (МНО). Поскольку МНО было разработано для оценки воздействия АВК на протромбиновое время, нецелесообразно использовать МНО для измерения активности ривароксабана. Решения о дозировке или лечении не должны основываться на результатах МНО, кроме случаев перехода при пациента с Ксарива на АВК, как описано выше.

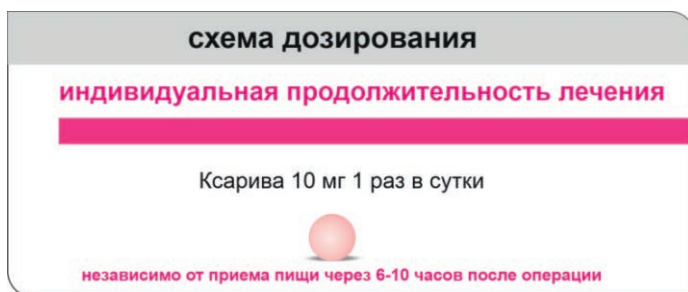


Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ

Рекомендуемая доза препарата Ксарива 10 мг **1 раз в сутки**.



Пациенты с нарушениями функции почек

Препарат Ксарива должен применяться с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и не рекомендован пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин.

У пациентов с легкой почечной недостаточностью с КК 50-80 мл/мин или умеренной почечной недостаточностью с КК 30-49 мл/мин для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановое протезирование тазобедренного или коленного сустава, коррекции дозы препарата Ксарива не требуется.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), одновременно получающих другие лекарственные препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови, Ксарива должен применяться с осторожностью.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения определяется типом большой ортопедической операции и зависит от индивидуального риска развития ВТЭ у пациента:

- После большой операции на тазобедренном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель.



- После большой операции на коленном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.

Пропущенная доза

При пропуске дозы пациент должен немедленно принять таблетку Ксарива и продолжить однократный прием на следующий день в соответствии с рекомендациями. Не следует удваивать дозу в тот же день, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Применение препарата

Лекарственный препарат Ксарива 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

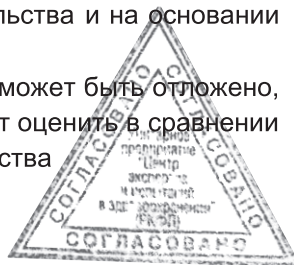
Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, можно измельчить таблетку и употребить ее, размешав непосредственно перед приемом с водой или пищей мягкой консистенции, например, яблочным пюре.

Измельченную таблетку Ксарива можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильного положения желудочного зонда в желудке. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд вместе с небольшим количеством воды (50 мл), после чего его необходимо промыть водой для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения активного вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, так как это может привести к снижению абсорбции и, таким образом, к уменьшению воздействия активного вещества.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

При необходимости инвазивной процедуры или хирургического вмешательства:

- Препарат Ксарива 10 мг должен быть отменен как минимум за 24 часа до хирургического вмешательства и на основании клинического заключения врача
- Если хирургическое вмешательство не может быть отложено, повышенный риск кровотечения следует оценить в сравнении с необходимостью срочного вмешательства



- После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства лечение препаратом Ксарива следует возобновить как можно быстрее, при условии наличия соответствующих клинических показателей и достижения надлежащего гемостаза.

СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ СПИНАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной) или спинальной/эпидуральной пункции, пациенты, принимающие антитромботические средства для профилактики тромбоемболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или постоянному параличу. Риск развития таких явлений в дальнейшем повышается:

- при использовании в послеоперационном периоде постоянных эпидуральных катетеров
- сопутствующем использовании лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз
- травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции.

Пациентов следует регулярно контролировать на наличие признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен учитывать потенциальную пользу по отношению к риску, прежде чем проводить нейроаксиальное вмешательство у пациентов, получающих антикоагулянты или пациентов, которым предстоит антикоагулянтная терапия для тромбопрофилактики.

Чтобы снизить потенциальный риск кровотечения, связанный с одновременным применением препарата Ксарива и нейроак-



сиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше всего выполнять, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как низкий. Однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

Время установки или удаления эпидурального катетера, основанное на общих фармакокинетических характеристиках ривароксабана, должно составлять не менее 2-х периодов полувыведения, т.е. не менее 18 часов после последнего приема Ксарива (см. раздел 5.2 ОХЛП). После удаления катетера должно пройти не менее 6 часов до приема следующей дозы Ксарива.

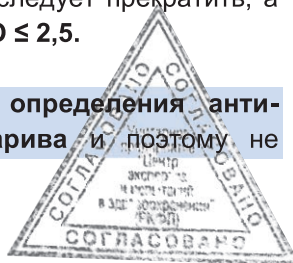
В случае травматичной пункции прием Ксарива следует отложить на 24 часа.

ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА КСАРИВА



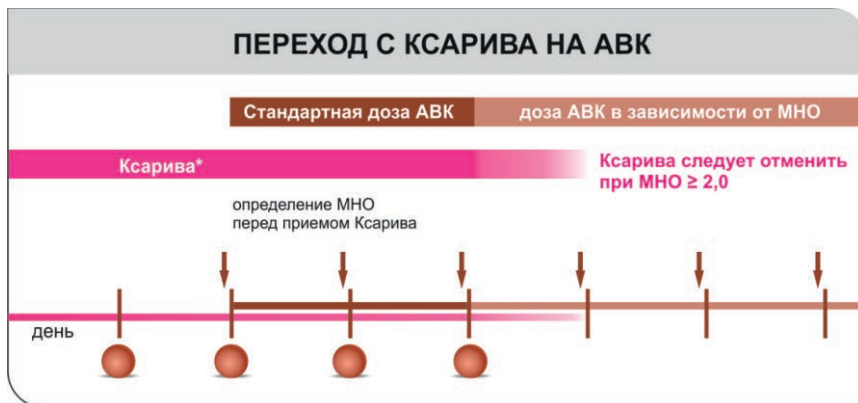
Для пациентов, получающих лечение **ТГВ и ТЭЛА**, а также для **профилактики их рецидива**, терапию АВК следует прекратить, а лечение препаратом Ксарива начать при **МНО ≤ 2,5**.

Измерение МНО нецелесообразно для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива и поэтому не



должно использоваться для этой цели. Лечение только препаратом Ксарива не требует рутинного контроля коагуляции.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА КСАРИВА НА АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К (АВК)



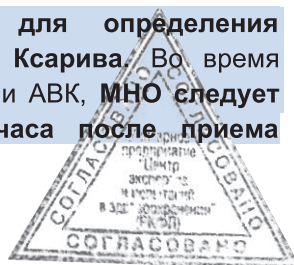
*См. рекомендации по дозированию для получения необходимой суточной дозы.

Очень важно обеспечить адекватную антикоагуляцию и при этом минимизировать риск кровотечения при переходе с одного препарата на другой.

При переходе с препарата Ксарива на АВК пациентам следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$** .

При переходе с препарата Ксарива на АВК пациентам следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$** . В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК, затем доза АВК подбирается на основании определения МНО.

Нецелесообразно использовать МНО для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива. Во время одновременного приема препарата Ксарива и АВК, МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа после приема



предыдущей дозы Ксарива, непосредственно перед приемом следующей дозы Ксарива. Достоверные показатели МНО могут быть получены минимум через 24 часа после прекращения приема Ксарива.

ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА КСАРИВА

- Пациентам, постоянно принимающим парентеральные антикоагулянты, например, внутривенное введение нефракционированного гепарина, прием Ксарива следует начинать в момент прекращения непрерывного введения парентерального антикоагулянта.
- Пациентам, принимающим парентеральный антикоагулянт, например, низкомолекулярный гепарин (НМГ): следует прекратить парентеральное введение препарата и начать прием препарата Ксарива за 0–2 часа до момента следующего планового введения парентерального антикоагулянта.

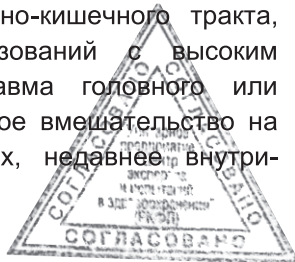
ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА КСАРИВА НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент следующего планового приема препарата Ксарива.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, Ксарива может увеличивать риск кровотечений, поэтому применение препарата Ксарива противопоказано у пациентов:

- С клинически значимым активным кровотечением
- С повреждением или состоянием, связанным с повышенным риском массивного кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутри-



черепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга)

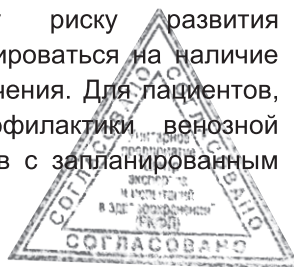
- Получающих сопутствующее лечение любыми другими антикоагулянтами, такими как: нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.д.), за исключением случаев смены антикоагулянтной терапии или когда применяется НФГ в дозах, необходимых для поддержания открытого центрального венозного или артериального катетера
- С заболеванием печени, сопровождающимся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью.

Препарат Ксарива также противопоказан в следующих случаях

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата
- Во время беременности. Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения препаратом Ксарива
- Во время кормления грудью. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении / воздержании от терапии.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск кровотечения увеличивается с возрастом. Некоторые группы пациентов подвергаются повышенному риску развития кровотечения и должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов осложнений кровотечения. Для пациентов, получающих препарат Ксарива для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с запланированным



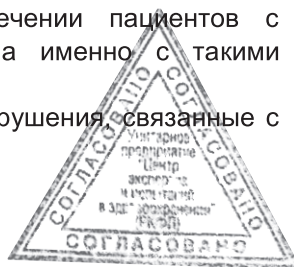
протезированием тазобедренного или коленного сустава это может обеспечиваться регулярным медицинским осмотром, тщательным наблюдением за отделяемым операционной раны и периодическим определением уровня гемоглобина. При необъяснимом падении уровня гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Решение о лечении этих пациентов должно быть сделано после оценки пользы лечения в сравнении с риском кровотечения:

- **Пациенты с почечной недостаточностью** см. Раздел «Рекомендации по дозированию» для пациентов с почечной недостаточностью.
- **Пациенты, получающие сопутствующую терапию другими лекарственными препаратами**
 - Ксарива не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром)
 - Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарива пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).
- **Пациенты, с другими факторами риска кровотечений**

Как и другие антитромботические препараты, Ксарива не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как:

 - врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями



- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония
 - другие заболевания желудочно-кишечного тракта **без активного изъязвления**, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс)
 - сосудистая ретинопатия
 - бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.
- **Пациенты с искусственным клапаном сердца**
Ривароксабан не следует применять для профилактики образования тромбов у пациентов, недавно перенесших чрезкатетерное протезирование аортального клапана. Эффективность и безопасность ривароксабана не изучалась у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, адекватность антикоагулянтной терапии в данной популяции пациентов при приеме ривароксабана. Не рекомендуется применение ривароксабана для указанных пациентов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

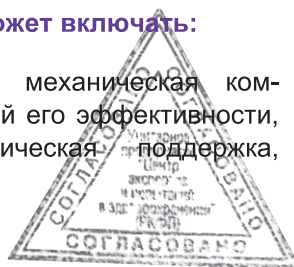
В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации ривароксабана без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.

ТАКТИКА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Если у пациента, получающего препарат Ксарива, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить.

Индивидуальное лечение кровотечения может включать:

- Симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия, хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка,

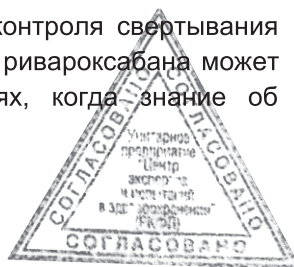


применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитарной массы.

- Если перечисленные выше мероприятия не приводят к остановке кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (pVIIa). Однако в настоящее время имеется очень ограниченный клинический опыт использования данных препаратов у пациентов, принимающих ривароксабан.
- Повторное введение pVIIaф должно рассматриваться и титроваться в зависимости от положительной динамики по кровотечению. В зависимости от наличия в стране, в случае массивного кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста- коагулолога. Не ожидается влияния протамина сульфата и витамина К на антикоагулянтную активность ривароксабана.
- Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан.
- Нет научного обоснования целесообразности или опыта применения системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.
- Из-за высокой степени связывания с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.

КОНТРОЛЬ КОАГУЛЯЦИИ

Препарат Ксарива не требует регулярного контроля свертывания крови. Тем не менее, измерение количества ривароксабана может быть полезно в исключительных ситуациях, когда знание об



экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинического решения, например, при передозировке и экстренной операции.

Anti-FXa анализ со специфической калибровкой для измерения уровня ривароксабана является доступным в настоящее время. При наличии клинических показаний гемостатический статус также можно оценить при помощи подсчета протромбинового времени с использованием набора Neoplastin, как описано в ОХЛП.

Следующие показатели коагуляции увеличиваются на фоне лечения ривароксабаном: протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и рассчитанное международное нормализованное отношение (МНО). Поскольку МНО было разработано для оценки воздействия АВК на протромбиновое время, нецелесообразно использовать МНО для измерения активности ривароксабана. Решения о дозировке или лечении не должны основываться на результатах МНО, кроме случаев перехода при пациента с Ксарива на АВК, как описано выше.



Применение при ишемической болезни сердца (ИБС) и заболевании периферических артерий (ЗПА) у взрослых пациентов

Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с клиническими проявлениями заболевания периферических артерий (ЗПА) при высоком риске ишемических осложнений в комбинации с ацетил-салициловой кислотой.



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ

Пациентам, принимающим препарат Ксарива 2,5 мг 2 раза в сутки, также следует принимать ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75-100 мг или ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75-100 мг в комбинации с клопидогрелом в суточной дозе 75 мг или тиклопидином в стандартной суточной дозе.

схема дозирования

индивидуальная продолжительность лечения*

Ксарива 2,5 мг 2 раза в сутки*



независимо от приема пищи в комбинации со стандартной антиагрегантной терапией

*См. рекомендации по дозированию для получения необходимой суточной дозы

Безопасность и эффективность применения ривароксабана 2,5 мг при приеме два раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом или тиклопидином были изучены только у пациентов, недавно перенесших ОКС (см. ниже).

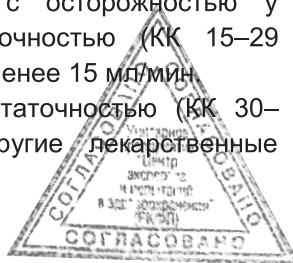
Применение двойной антитромбоцитарной терапии в комбинации с приемом ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки у пациентов с ИБС или ЗПА не изучалось.

Пациенты с нарушениями функции почек

При назначении препарата Ксарива пациентам с легкой почечной недостаточностью (КК 50–80 мл/мин) или умеренной почечной недостаточностью (КК 30–49 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Препарат Ксарива должен применяться с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 15–29 мл/мин) и не рекомендован пациентам с КК менее 15 мл/мин.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30–49 мл/мин), одновременно получающих другие лекарственные



препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови, Ксарива должен применяться с осторожностью.

Продолжительность терапии

Проводимое лечение следует регулярно оценивать в индивидуальном порядке у каждого пациента с точки зрения соотношения между риском развития ишемических осложнений и кровотечений.

Пропущенная доза

В случае пропуска приема таблетки необходимо продолжить регулярный прием рекомендованной дозы препарата Ксарива 2,5 мг в следующее запланированное время приема. Нельзя принимать двойную дозу, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Применение препарата

Лекарственный препарат Ксарива 2,5 мг можно принимать независимо от приема пищи.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, можно измельчить таблетку и употребить ее, размешав непосредственно перед приемом с водой или пищей мягкой консистенции, например, яблочным пюре.

Измельченную таблетку Ксарива можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильного положения желудочного зонда в желудке. Измельченную таблетку следует вводить вместе с небольшим количеством воды (50 мл) через желудочный зонд, после чего его необходимо промыть водой для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения активного вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, так как это может привести к снижению абсорбции и, таким образом, к уменьшению воздействия активного вещества.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

При необходимости инвазивной процедуры или хирургического вмешательства:



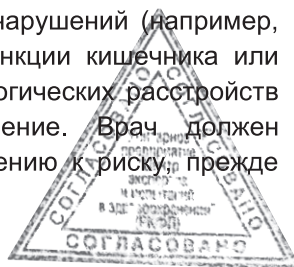
- Препарат Ксарива 2,5 мг должен быть отменен как минимум за 12 часов до хирургического вмешательства и на основании клинического заключения врача.
- Если хирургическое вмешательство не может быть отложено, повышенный риск кровотечения следует оценить в сравнении с необходимостью срочного вмешательства
- После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства лечение препаратом Ксарива следует возобновить как можно быстрее, при условии наличия соответствующих клинических показателей и достижения надлежащего гемостаза.

СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ СПИНАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной) или спинальной/эпидуральной пункции, пациенты, принимающие антитромботические средства для профилактики тромбоэмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или постоянному параличу. Риск развития таких явлений в дальнейшем повышается:

- при использовании в послеоперационном периоде постоянных эпидуральных катетеров
- сопутствующем использовании лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз
- травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции.

Пациентов следует регулярно контролировать на наличие признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен учитывать потенциальную пользу по отношению к риску, прежде



чем проводить нейроаксиальное вмешательство у пациентов, получающих антикоагулянты или пациентов, которым предстоит антикоагулянтная терапия для тромбопрофилактики.

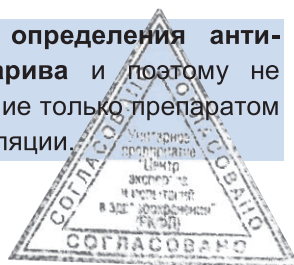
Клинический опыт применения ривароксабана 2,5 мг с АСК или АСК в комбинации с клопидогрелом или тиклопидином в таких ситуациях отсутствует.

Чтобы снизить потенциальный риск кровотечения, связанный с одновременным применением препарата Ксарива и нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше всего выполнять, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое. Однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта для каждого пациента неизвестно. Ингибиторы агрегации тромбоцитов следует отменить согласно инструкции по медицинскому применению от производителя.

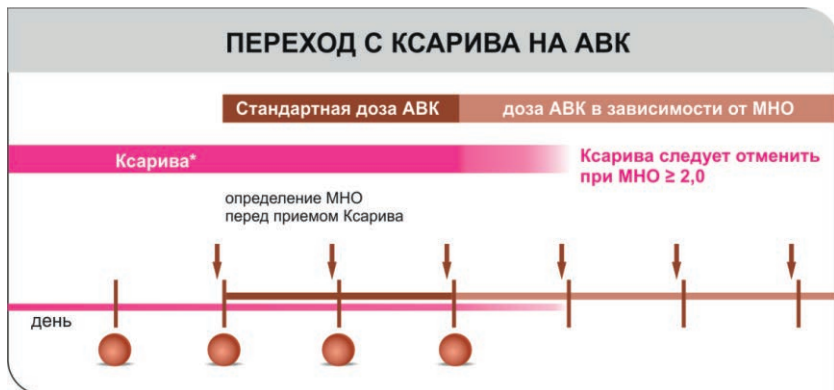
ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА КСАРИВА



Измерение МНО нецелесообразно для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива и поэтому не должно использоваться для этой цели. Лечение только препаратом Ксарива не требует рутинного контроля коагуляции.



ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА КСАРИВА НА АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К (АВК)



*См. рекомендации по дозированию для получения необходимой суточной дозы

Очень важно обеспечить адекватную антикоагуляцию и при этом минимизировать риск кровотечения при переходе с одного препарата на другой.

При переходе с препарата Ксарива на АВК пациентам следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$** .

При переходе с препарата Ксарива на АВК пациентам следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$** . В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК, затем доза АВК подбирается на основании определения МНО.

Нецелесообразно использовать МНО для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива. Во время одновременного приема препарата Ксарива и АВК, **МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы Ксарива, непосредственно перед приемом следующей дозы Ксарива.** Достоверные показатели МНО могут быть получены минимум через 24 часа после прекращения приема Ксарива.



ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА КСАРИВА

- Пациентам, постоянно принимающим парентеральные антикоагулянты, например, внутривенное введение нефракционированного гепарина прием Ксарива следует начинать в момент прекращения непрерывного введения парентерального антикоагулянта.
- Пациентам, принимающим парентеральный антикоагулянт, например, низкомолекулярный гепарин (НМГ): следует прекратить парентеральное введение препарата и начать прием препарата Ксарива за 0–2 часа до момента следующего планового введения парентерального антикоагулянта.

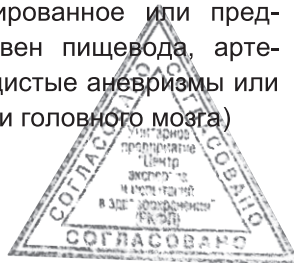
ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА КСАРИВА НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент следующего планового приема препарата Ксарива.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, Ксарива может увеличивать риск кровотечений, поэтому применение препарата Ксарива противопоказано у пациентов:

- С клинически значимым активным кровотечением
- С повреждением или состоянием, связанным с повышенным риском массивного кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга)



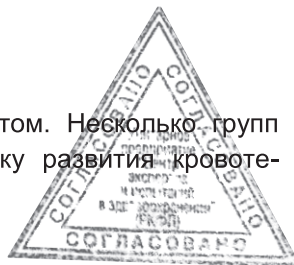
- Получающих сопутствующее лечение любыми другими антикоагулянтами, такими как: нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.д.), за исключением случаев смены антикоагулянтной терапии или когда применяется НФГ в дозах, необходимых для поддержания открытого центрального венозного или артериального катетера
- С заболеванием печени, сопровождающимся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью
- С сопутствующей антитромбоцитарной терапией ОКС у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку
- С сопутствующей терапией ИБС/ЗПА ацетилсалициловой кислотой у пациентов, перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также любой инсульт в течение месяца.

Препарат Ксарива также противопоказан в следующих случаях:

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата
- Во время беременности. Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения препаратом Ксарива
- Во время кормления грудью. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении / воздержании от терапии

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск кровотечения увеличивается с возрастом. Несколько групп пациентов подвергаются повышенному риску развития кровоте-



чения и должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов осложнений кровотечения. Применение препарата Ксарива у этих пациентов должно проводиться после оценки пользы лечения в сравнении с риском кровотечения. При необъяснимом падении уровня гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

- **Пациенты с ИБС/ЗПА:** У пациентов с острым тромботическим явлением или необходимостью вмешательства на сосудах, которым требуется двойная антитромбоцитарная терапия, следует оценить необходимость продолжения приема препарата Ксарива 2,5 мг два раза в сутки в зависимости от типа тромботического явления или процедуры, а также вида антитромбоцитарной терапии.
- **Пациенты с почечной недостаточностью:** см. Раздел «Рекомендации по дозированию» для пациентов с почечной недостаточностью
- **Пациенты, получающие сопутствующую терапию другими лекарственными препаратами:**
 - Ксарива не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром)
 - Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарива пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН)
 - Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту)



и ингибиторов агрегации тромбоцитов, так как данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения.

- **Пациенты, с другими факторами риска кровотечений**

Как и другие антитромботические препараты, Ксарива не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как:

- врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта **без активного изъязвления**, которые могут осложниться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс)
- сосудистая ретинопатия
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

- **Пациенты с искусственным клапаном сердца**

Ривароксабан не следует применять для профилактики образования тромбов у пациентов, недавно перенесших чрезкатетерное протезирование аортального клапана. Эффективность и безопасность ривароксабана не изучалась у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, адекватность антикоагулянтной терапии в данной популяции пациентов при приеме ривароксабана. Не рекомендуется применение ривароксабана для указанных пациентов.

- **Препарат Ксарива следует применять с осторожностью у пациентов с ИБС / ЗПА**

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Ксарива с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ИБС/ЗПА:

- в возрасте старше 75 лет. Оценку соотношения польза-риск следует оценивать в индивидуальном порядке на регулярной основе



- с низкой массой тела (<60 кг)
- у пациентов с ИБС с тяжелой симптоматической сердечной недостаточностью. Результаты исследований указывают на то, что такие пациенты в меньшей степени получают пользу от лечения ривароксабаном.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

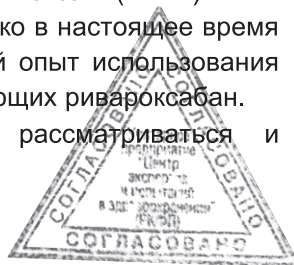
В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации ривароксабана без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.

ТАКТИКА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Если у пациента, получающего препарат Ксарива, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить.

Индивидуальное лечение кровотечения может включать:

- Симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия, хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитарной массы.
- Если перечисленные выше мероприятия не приводят к остановке кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (pVIIa). Однако в настоящее время имеется очень ограниченный клинический опыт использования данных препаратов у пациентов, принимающих ривароксабан.
- Повторное введение pVIIaf должно рассматриваться и



титроваться в зависимости от положительной динамики по кровотечению. В зависимости от наличия в стране, в случае массивного кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста- коагулолога. Не ожидается влияния протамина сульфата и витамина К на антикоагулянтную активность ривароксабана.

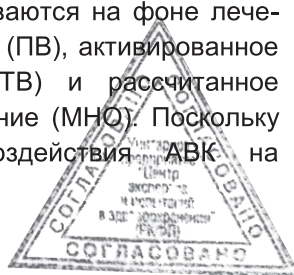
- Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан.
- Нет научного обоснования целесообразности или опыта применения системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.
- Из-за высокой степени связывания с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.

КОНТРОЛЬ КОАГУЛЯЦИИ

Препарат Ксарива не требует регулярного контроля свертывания крови. Тем не менее, измерение количества ривароксабана может быть полезно в исключительных ситуациях, когда знание об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинического решения, например, при передозировке и экстренной операции.

Anti-FXa анализ со специфической калибровкой для измерения уровня ривароксабана является доступным в настоящее время. При наличии клинических показаний гемостатический статус также можно оценить при помощи подсчета протромбинового времени с использованием набора Neoplastin, как описано в ОХЛП.

Следующие показатели коагуляции увеличиваются на фоне лечения ривароксабаном: протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и рассчитанное международное нормализованное отношение (МНО). Поскольку МНО был разработан для оценки воздействия АВК на



протромбиновое время, нецелесообразно использовать МНО для измерения активности ривароксабана. Решения о дозировке или лечении не должны основываться на результатах МНО, кроме случаев перехода при пациента с Ксарива на АВК, как описано выше.



Вторичная профилактика острого коронарного синдрома (ОКС) у взрослых пациентов

Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) с повышенными уровнями кардио-специфических биомаркеров, при одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин.




РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВКЕ

схема дозирования

индивидуальная продолжительность лечения*

Ксарива 2,5 мг 2 раза в сутки*



независимо от приема пищи в комбинации со стандартной антиагрегантной терапией

* Проводимое лечение следует регулярно оценивать в индивидуальном порядке у каждого пациента с точки зрения соотношения между риском развития ишемических осложнений и кровотечений. Продление лечения на период более 12 месяцев следует проводить в индивидуальном порядке, поскольку опыт применения до 24 месяцев ограничен

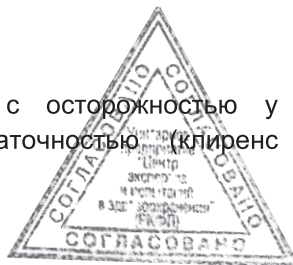
Рекомендуемая доза препарата Ксарива составляет 2,5 мг **два раза в сутки**. Лечение должно быть начато как можно раньше после стабилизации состояния, связанного с ОКС, включая процедуры по реваскуляризации. Начинать прием Ксарива следует не ранее чем через 24 часа после поступления пациента в стационар и когда терапия парентеральными антикоагулянтами, как правило, прекращается.

В дополнении к Ксарива 2,5 мг 2 раза в сутки, пациентам следует принимать ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75-100 мг или ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75-100 мг в комбинации с клопидогрелом в суточной дозе 75 мг или тиклопидином в стандартной суточной дозе.

Лечение в комбинации с другими антиагрегантными препаратами, такими как тикагрелор или прасугрел, не было изучено и не рекомендуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

Препарат Ксарива должен применяться с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Клиренс



остатки препарата со стенок зонда. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения активного вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, так как это может привести к снижению абсорбции и, таким образом, к уменьшению воздействия активного вещества.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

При необходимости инвазивной процедуры или хирургического вмешательства:

- Препарат Ксарива 2,5 мг должен быть отменен как минимум за 12 часов до хирургического вмешательства и на основании клинического заключения врача.
- Если хирургическое вмешательство не может быть отложено, повышенный риск кровотечения следует оценить в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.
- После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства лечение препаратом Ксарива следует возобновить как можно быстрее, при условии наличия соответствующих клинических показателей и достижения надлежащего гемостаза.

СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ СПИНАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной) или спинальной/эпидуральной пункции, пациенты, принимающие антитромботические средства для профилактики тромбоэмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, что может привести к длительному или постоянному параличу. Риск развития таких явлений в дальнейшем повышается:

- при использовании в послеоперационном периоде постоянных эпидуральных катетеров
- сопутствующем использовании лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз



- травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции.

Пациентов следует регулярно контролировать на наличие признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, нарушение функции кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен учитывать потенциальную пользу по отношению к риску, прежде чем проводить нейроаксиальное вмешательство у пациентов, получающих антикоагулянты или пациентов, которым предстоит антикоагулянтная терапия для тромбопрофилактики.

Клинический опыт применения ривароксабана 2,5 мг с АСК или АСК в комбинации с клопидогрелом или тиклопидином в таких ситуациях отсутствует.

Чтобы снизить потенциальный риск кровотечения, связанный с одновременным применением препарата Ксарива и нейроаксиальной (эпидуральной / спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше всего выполнять, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое. Однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта для каждого пациента неизвестно. Ингибиторы агрегации тромбоцитов следует отменить согласно инструкции по применению от производителя.

Время установки или удаления эпидурального катетера, основанное на фармакокинетических характеристиках ривароксабана, должно составлять не менее 2-х периодов полувыведения, т.е. не менее 18 часов для молодых пациентов и 26 часов для пожилых пациентов после последнего приема Ксарива (см. раздел 5.2 ОХЛП). После удаления катетера должно пройти не менее 6 часов до приема следующей дозы Ксарива.

В случае травматичной пункции прием Ксарива следует отложить на 24 часа.



ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА КСАРИВА



Измерение МНО нецелесообразно для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива и поэтому не должно использоваться для этой цели. Лечение только препаратом Ксарива не требует рутинного контроля коагуляции.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА КСАРИВА НА АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К (АВК)



*См. рекомендации по дозированию для получения необходимой суточной дозы.



Очень важно обеспечить адекватную антикоагуляцию и при этом минимизировать риск кровотечения при переходе с одного препарата на другой.

При переходе с препарата Ксарива на АВК пациентам следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$** .

При переходе с препарата Ксарива на АВК пациентам следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$** . В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК, затем доза АВК подбирается на основании определения МНО.

Нецелесообразно использовать МНО для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива. Во время одновременного приема препарата Ксарива и АВК, **МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы Ксарива, непосредственно перед приемом следующей дозы Ксарива.** Достоверные показатели МНО могут быть получены минимум через 24 часа после прекращения приема Ксарива.

ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА КСАРИВА

- Пациентам, постоянно принимающим парентеральные антикоагулянты, например, внутривенное введение нефракционированного гепарина, прием Ксарива следует начинать в момент прекращения непрерывного введения парентерального антикоагулянта.
- Пациентам, принимающим парентеральный антикоагулянт, например, низкомолекулярный гепарин (НМГ): следует прекратить парентеральное введение препарата и начать прием препарата Ксарива за 0–2 часа до момента следующего планового введения парентерального антикоагулянта.



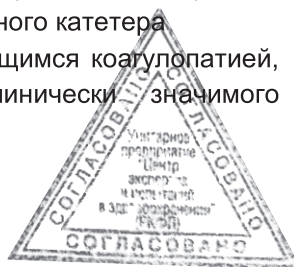
ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА КСАРИВА НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент следующего планового приема препарата Ксарива.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, Ксарива может увеличивать риск кровотечений, поэтому применение препарата Ксарива противопоказано у пациентов:

- С клинически значимым активным кровотечением
- С повреждением или состоянием, связанным с повышенным риском массивного кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга)
- Получающих сопутствующее лечение любыми другими антикоагулянтами, такими как: нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.д.), за исключением случаев смены антикоагулянтной терапии или когда применяется НФГ в дозах, необходимых для поддержания открытого центрального венозного или артериального катетера
- С заболеванием печени, сопровождающимся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого



кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью

- С сопутствующей антитромбоцитарной терапией ОКС у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

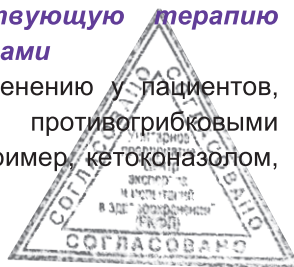
Препарат Ксарива также противопоказан в следующих случаях

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата
- Во время беременности. Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения препаратом Ксарива
- Во время кормления грудью. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении / воздержании от терапии.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск кровотечения увеличивается с возрастом. Некоторые группы пациентов подвергаются повышенному риску развития кровотечения и должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов осложнений кровотечения. Применение препарата Ксарива у этих пациентов должно проводиться с учетом баланса риск/польза в отношении профилактики атеротромботических осложнений. При необъяснимом падении уровня гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

- **Пациенты с почечной недостаточностью** см. Раздел «Рекомендации по дозированию» для пациентов с почечной недостаточностью
- **Пациенты, получающие сопутствующую терапию другими лекарственными препаратами**
 - Ксарива не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом,



- итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром)
- Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарива пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН)
 - Пациенты, получающие терапию ИБС или ЗПА препаратом Ксарива в комбинации с АСК или Ксарива с АСК плюс клопидогрел/тиклопидин, в качестве сопутствующего лечения должны получать НПВП только в том случае, если польза лечения превышает риск кровотечения
 - Взаимодействие с эритромицином, кларитромицином или флуконазолом, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов с высоким риском (для пациентов с почечной недостаточностью см. выше)

- **Пациенты, с другими факторами риска кровотечений**

Как и другие антитромботические препараты, Ксарива не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как:

- врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта **без активного изъязвления**, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс)
- сосудистая ретинопатия
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.



- ***Пациенты с искусственным клапаном сердца***

Ривароксабан не следует применять для профилактики образования тромбов у пациентов, недавно перенесших чрезкатетерное протезирование аортального клапана. Эффективность и безопасность ривароксабана не изучалась у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, адекватность антикоагулянтной терапии в данной популяции пациентов при приеме ривароксабана. Не рекомендуется применение ривароксабана для указанных пациентов.

- ***Препарат Ксарива следует с осторожностью назначать пациентам с ОКС***

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Ксарива с ацетилсалициловой кислотой или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом или тиклопидином у пациентов с ОКС:

- в возрасте старше 75 лет. Оценку соотношения польза-риск следует оценивать в индивидуальном порядке на регулярной основе

- с низкой массой тела (<60 кг)

- сопутствующая антитромбоцитарная терапия ОКС противопоказана у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации ривароксабана без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.



ТАКТИКА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Если у пациента, получающего препарат Ксарива, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить.

Индивидуальное лечение кровотечения может включать:

- Симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия, хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитарной массы.
- Если перечисленные выше мероприятия не приводят к остановке кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (pVIIa). Однако в настоящее время имеется очень ограниченный клинический опыт использования данных препаратов у пациентов, принимающих ривароксабан.
- Повторное введение pVIIaф должно рассматриваться и титроваться в зависимости от положительной динамики по кровотечению. В зависимости от наличия в стране, в случае массивного кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста- коагулолога. Не ожидается влияния протамина сульфата и витамина К на антикоагулянтную активность ривароксабана.
- Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан.
- Нет научного обоснования целесообразности или опыта применения системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.



- Из-за высокой степени связывания с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.

КОНТРОЛЬ КОАГУЛЯЦИИ

Препарат Ксарива не требует регулярного контроля свертывания крови. Тем не менее, измерение количества ривароксабана может быть полезно в исключительных ситуациях, когда знание об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинического решения, например, при передозировке и экстренной операции.






Anti-FXa анализ со специфической калибровкой для измерения уровня ривароксабана является доступным в настоящее время. При наличии клинических показаний гемостатический статус также можно оценить при помощи подсчета протромбинового времени с использованием набора Neoplastin, как описано в ОХЛП.

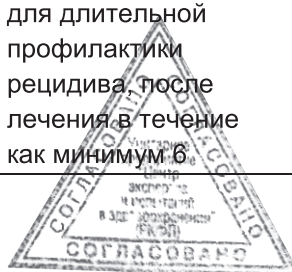
Следующие показатели коагуляции увеличиваются на фоне лечения ривароксабаном: протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и рассчитанное международное нормализованное отношение (МНО). Поскольку МНО был разработан для оценки воздействия АВК на протромбиновое время, нецелесообразно использовать МНО для измерения активности ривароксабана. Решения о дозировке или лечении не должны основываться на результатах МНО, кроме случаев перехода при пациента с Ксарива на АВК, как описано выше.




ОБЗОР РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ В ВИДЕ ТАБЛИЦЫ

Пожалуйста, ознакомьтесь с ОХЛП для получения полной информации о лекарственном препарате

ПОКАЗАНИЕ	РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ	ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ
<p>Профилактика инсульта у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения¹</p>	<p> Ксарива 20 мг один раз в сутки</p> <p>Нарушение функции почек с КК 15-49 мл/мин²:</p> <p>Ксарива 15 мг один раз в сутки</p>	<p>ЧКВ с установкой стента (макс. 12 месяцев):</p> <ul style="list-style-type: none"> -  Ксарива 15 мг один раз в сутки плюс ингибитор P2Y₁₂ (например, клопидогрел) - Ксарива 10 мг один раз в сутки плюс ингибитор P2Y₁₂ (например, клопидогрел) для пациентов с почечной недостаточностью (КК 30 - 49 мл/мин²)
<p>Лечение ТГВ и ТЭЛА³, а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА</p>	<p>Лечение и профилактика рецидивов: День 1-21:</p> <p> Ксарива 15 мг два раза в сутки</p> <p>Профилактика рецидивов: С 22 дня:</p> <p> Ксарива 20 мг один раз в сутки</p>	<p>Длительная профилактика рецидива у пациентов с высоким риском:</p> <p> Ксарива 20 мг один раз в сутки для длительной профилактики рецидива, после лечения в течение как минимум 6</p>



	<p>Нарушение функции почек с КК 15 -49 мл/мин²:</p> <p>☉ Ксарива 15 мг один раз в сутки, если риск кровотечения у пациента превышает риск рецидива</p> <p>Длительная профилактика рецидива: По истечении не менее 6 месяцев лечения:</p> <p>Ксарива 10 мг один раз в сутки</p>	<p>месяцев, у пациентов с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как:</p> <ul style="list-style-type: none"> - наличие осложненных сопутствующих заболеваний - рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне продленной терапии препаратом Ксарива в профилактической дозе 10 мг один раз в сутки
<p>Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава</p>	<p>Ксарива 10 мг один раз в сутки</p> <p>Протезирование тазобедренного сустава: продолжительность лечения 5 недель</p> <p>Протезирование коленного сустава: продолжительность лечения 2 недели</p>	
<p>Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ИБС или с клиническими</p>	<p>Ксарива 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в суточной дозе 75-100 мг</p>	

<p>проявлениями ЗПА при высоком риске ишемических осложнений</p>		
<p>Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов после ОКС с повышенным уровнем кардиоспецифических биомаркеров</p>	<p>Ксарива 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации со стандартной антитромбоцитарной терапией (только АСК 75-100 мг/сутки или АСК 75-100 мг/сутки плюс клопидогрел 75 мг/сутки или стандартная доза тиклопидина)</p>	

 * Ксарива 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды

Пациентам, которые не могут проглотить целые таблетки, таблетку Ксарива можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом внутрь.

¹ С одним или несколькими факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака.

² Следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) и пациентам с почечной недостаточностью, одновременно получающим другие лекарственные средства, которые повышают концентрацию ривароксабана в плазме крови.

³ Не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину пациентам с ТЭЛА, которые гемодинамически нестабильны или могут подвергнуться тромбозу или эмболэктомии легочной артерии.

