Ксарелто



Код АТХ:

- B01AF01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ривароксабан

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые; методом надавливания нанесена гравировка: на одной стороне - треугольник с обозначением дозировки "10", на другой - фирменный байеровский крест; на изломе - однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой розового цвета.

	1 таб.
ривароксабан (микронизированный)	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 40 мг, кроскармеллоза натрия - 3 мг, гипромеллоза 5сР - 3 мг, лактозы моногидрат - 27.9 мг, магния стеарат - 600 мкг, натрия лаурилсульфат - 500 мкг.

Состав оболочки: краситель железа оксид красный - 15 мкг, гипромеллоза 15сР - 1.5 мг, макрогол 3350 - 500 мкг, титана диоксид - 485 мкг.

5 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Прямой ингибитор фактора Ха.

Механизм действия

Ривароксабан - высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при

приеме внутрь.

Активация фактора X с образованием фактора Xa через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Xa. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и близко коррелирует с концентрациями в плазме (r=0.98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-процентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2-4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 сек.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Также, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного анти-фактора Xa теста, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

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

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинения интервала QT под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80-100%). Ривароксабан быстро всасывается; C_{max} достигается через 2-4 ч после приема таблетки.

При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечено изменения AUC и C_{max}. Ривароксабан в дозе 10 мг можно назначать во время еды или независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%, за исключением дня проведения хирургического вмешательства и следующего дня, когда изменчивость в экспозиции высокая (70%).

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в ЖКТ. Снижение на 29% и 56% AUC и C_{max}, соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось, когда гранулят ривароксабана высвобождался в дистальном отделе тонкой кишки или восходящей ободочной кишке. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозицию препарата.

В исследовании оценивалась биодоступность (AUC и C_{max}) 20 мг ривароксабана, принятого внутрь в виде измельченной таблетки в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также введенной через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания, в сравнении с приемом целой таблетки. Результаты продемонстрировали предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, при этом биодоступность при указанном выше приеме соответствовала таковой при приеме более низких доз ривароксабана.

Распределение

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

Метаболизм

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно данным, полученным in vitro, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка резистентности рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса.

Выведение

При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов.

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста старше 65 лет концентрации ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1.5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ у пациентов пожилого возраста составляет от 11 до 13 ч.

У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены.

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

Данные о фармакокинетике у детей отсутствуют.

Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у больных, распределенных по классам в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом, цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, особо важным критическим моментом нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Т.к. этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ксарелто противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечений.

У больных циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1.2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых. Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У больных циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2.3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значимо сниженного клиренса лекарственного вещества, указывающего на серьезное заболевание печени. Подавление активности фактора Xa было выражено сильнее (в 2.6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2.1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При помощи измерения протромбинового времени оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

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

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови, обратно пропорциональное снижению почечной функции, оцениваемую по КК.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 80-50 мл/мин), средней (КК 50-30 мл/мин) или тяжелой степенью (КК 30-15 мл/мин) тяжести наблюдалось 1.4-, 1.5- и 1.6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC), соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточностью общее подавление активности фактора Xa увеличивалось в 1.5, 1.9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Xa также увеличивалось в 1.3, 2.2 и 2.4 раза соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК 30-15 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата для данной категории пациентов. Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК<15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

Показания к применению:

— профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим операциям на нижних конечностях.

Относится к болезням:

- Тромбоз
- Тромбоэмболия

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;

— клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);

— повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, в т.ч. имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии строения сосудов головного или спинного мозга;

— сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, дальтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т.ч. варфарин, апиксабан, дабигатран), за исключением тех случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера;

— заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов B и C по классификации Чайлд-Пью;

— беременность;

— период лактации (период грудного вскармливания);

— детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены);

— клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому ривароксабан не рекомендуется к применению у данной категории пациентов;

— наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав лекарственного препарата входит лактоза.

С *осторожностью* следует применять препарат:

— при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге и глазах, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);

— при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 50-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;

— при лечении пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 30-15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку вследствие основного заболевания такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;

— Ксарелто не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2.6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Флуконазол (противогрибковый препарат азоловой группы), умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на выведение ривароксабана и может применяться с ним одновременно;

— пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. Такой контроль может включать регулярное физикальное обследование пациентов, тщательное наблюдение за отделяемым по дренажу хирургической раны и периодические изменения уровня гемоглобина. Любое понижение гемоглобина или АД, для которого нет объяснения, является основанием для поиска места кровотечения;

— у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);

— у пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

Способ применения и дозы:

Внутрь, независимо от приема пищи.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка Ксарелто может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом внутрь. Измельченная таблетка Ксарелто может быть введена через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом Ксарелто. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда.

Профилактика ВТЭ при больших ортопедических операциях

Рекомендуется назначать по 10 мг (1 таб.) 1 раз/сут. Начальную дозу следует принять через 6-10 ч после операции при условии достигнутого гемостаза.

Продолжительность лечения: 5 недель - после *большой операции на тазобедренном суставе*; 2 недели - после *большой операции на коленном суставе.*

Действия при пропуске приема дозы

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ксарелто и на следующий день продолжать регулярный прием препарата по 10 мг (1 таб.)/сут, как и ранее.

Отдельные группы пациентов

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

Ксарелто противопоказан **пациентам с заболеваниями печени**, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Больным с другими заболеваниями печени изменения дозы не требуются. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у **пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью),** указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью)** клинические данные отсутствуют.

При назначении Ксарелто **пациентам с почечной недостаточностью легкой (КК 80-50 мл/мин) или средней степенью тяжести (КК 50-30 мл/мин)** снижения дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у **пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-15 мл/мин),** показывают значительное повышение концентраций ривароксабана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов Ксарелто следует применять с осторожностью.

Использование Ксарелто не рекомендуется у **пациентов с КК<15 мл/мин**.

Перевод пациентов с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто

При переводе пациентов с АВК на Ксарелто, после приема Ксарелто значения МНО будут ложно повышенными. Поэтому показатель МНО не следует использовать для контроля антикоагулянтного эффекта Ксарелто.

Перевод пациентов с Ксарелто на АВК

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ксарелто на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что Ксарелто может способствовать повышению МНО. При переводе пациента с Ксарелто на АВК, оба препарата следует давать одновременно, пока МНО не достигнет ≥2. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная доза АВК с последующей дозой

АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Таким образом, во время одновременного применения Ксарелто и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 ч после предыдущего приема, но до приема следующей дозы Ксарелто. После прекращения применения Ксарелто значение МНО может быть достоверно определено через 24 ч после приема последней дозы.

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов па Ксарелто

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто следует начинать за 0-2 ч до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, в/в введения нефракционированного гепарина).

Перевод пациентов с Ксарелто на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить Ксарелто и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу Ксарелто.

Побочное действие:

Безопасность Ксарелто оценивали в четырех исследованиях III фазы с участием 6097 пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию на нижних конечностях (тотальное протезирование коленного или тазобедренного сустава) и 3997 пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, получавших лечение Ксарелто 10 мг продолжительностью до 39 дней, а также в трех исследованиях III фазы лечения венозной тромбоэмболии, включавших 4566 пациентов, получавших либо по 15 мг Ксарелто 2 раза/сут ежедневно в течение 3 недель, после чего следовала доза 20 мг 1 раз/сут, либо по 20 мг 1 раз/сут с продолжительностью лечения до 21 месяца.

Кроме того, в ходе двух исследований III фазы, включавших 7750 пациентов, были получены данные по безопасности применения препарата у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, получавших, по крайней мере, одну дозу Ксарелто на протяжении периода до 41 месяца, а также 10 225 пациентов с ОКС, получавших по крайней мере, одну дозу 2.5 мг (2 раза/сут) или 5 мг (2 раза/сут) Ксарелто в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином, длительность лечения до 31 месяца.

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

При приеме Ксарелто сообщалось об известных осложнениях, вторичных к тяжелым кровотечениям, таких как синдром межфасциального пространства и почечная недостаточность. Поэтому следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния пациента, получающего антикоагулянты.

Обобщенные данные о частоте побочных реакций, зарегистрированных для Ксарелто, приведены ниже. В группах, разделенных по частоте, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести, следующим образом: часто: от ≥1% до <10% (от ≥1/100 до <1/10); нечасто: от ≥0.1% до <1% (от ≥1/1000 до<1/100); редко: от ≥0.01% до <0.1% (от ≥1/10 000 до<1/1000); очень редко: <0.01% (<1/10 000).

Все нежелательные реакции, возникшие в период лечения у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы

Со стороны системы кроветворения: часто - анемия (включая соответствующие лабораторные параметры); нечасто - тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов)*.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - гипотензия, гематома; нечасто - тахикардия.

Со стороны органа зрения: часто - кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны пищеварительной системы: часто - кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*; нечасто - сухость во рту.

Со стороны печени: нечасто - нарушение функции печени; редко - желтуха.

Со стороны лабораторных показателей: часто - повышение уровня трансаминаз; нечасто - повышение концентрации билирубина, повышение активности ЩФ*, повышение активности ЛДГ*, повышение активности липазы*, повышение активности амилазы*, повышение активности ГГТ*; редко - повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него).

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, кратковременный обморок.

Со стороны мочеполовой системы: часто - кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)*.

Со стороны дыхательной системы: часто - носовое кровотечение, кровохарканье.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния; нечасто - крапивница.

Со стороны иммунной системы: нечасто - аллергические реакции, аллергический дерматит.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - боль в конечностях*; нечасто - гемартроз; редко - кровоизлияние в мышцы.

Со стороны организма в целом: часто - лихорадка*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению); нечасто - недомогание (включая беспокойство); редко - местный отек*.

Прочие: часто - кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе; нечасто - выделения из раны*; редко - сосудистая псевдоаневризма***.

* - регистрировались после больших ортопедических операций.

** - регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин < 55 лет.

*** - регистрировались как нечастые при профилактике внезапной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (после проведения чрескожных вмешательств).

В рамках проведения пострегистрационных наблюдательных программ сообщалось о случаях ангионевротического и аллергического отека, развитие которых имело временную связь с приемом Ксарелто. Оценить частоту встречаемости такого нежелательного эффекта в рамках наблюдательной программы не представляется возможным. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как нечастые (от > 1/1000 до < 1/100).

Передозировка:

Сообщалось о редких случаях передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается эффект насыщения без дальнейшего повышения среднего содержания ривароксабана в плазме при гипертерапевтических дозах 50 мг или выше.

Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Лечение кровотечений

При возникновении осложнения в виде кровотечения, следующий прием должен быть отложен или лечение должно быть отменено, в зависимости от ситуации. $T_{1/2}$ ривароксабана оставляет приблизительно 5-13 ч. Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения.

При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности (контроль кровотечения), восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический прокоагулянт, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa).

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

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.

Опыт применения антифибринолитических препаратов (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота) у пациентов, получающих Ксарелто, отсутствует. Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических препаратов десмопрессина и апротинина у пациентов, получающих Ксарелто, отсутствует.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Эффективность и безопасность применения Ксарелто у беременных женщин не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плацентарный барьер ривароксабан противопоказан при беременности.

Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

Эффективность и безопасность применения Ксарелто у женщин в период лактации не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан может применяться только после отмены грудного вскармливания.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармакокинетическое взаимодействие

Элиминация ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома Р450 (CYP3A4, CYP2J2), а также - путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Bcrp (Р-гликопротеина/белка устойчивости рака молочной железы).

Ривароксабан не подавляет и не индуцирует изофермент CYP3A4 и другие важные изоформы цитохрома.

Одновременное применение ривароксабана и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значительно увеличить системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и азолового противогрибкового средства кетоконазола (400 мг 1 раз/сут), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2.6 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1.7 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата.

Совместное назначение ривароксабана и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза/сут), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2.5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1.6 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ.

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана - с участием CYP3A4 CYP3A4 или Р-гликопротеина, будут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме до менее значимых значений.

Кларитромицин (500 мг 2 раза/сут), сильный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1.5 раза и C_{max} ривароксабана в 1.4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Эритромицин (500 мг 3 раза/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC и C_{max} ривароксабана в 1.3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Флуконазол (400 мг 1 раз/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC

ривароксабана в 1.4 раза и увеличение средней C_{max} в 1.3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Следует соблюдать осторожность при применении ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Совместное назначение ривароксабана и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Уменьшение концентраций ривароксабана в плазме признано клинически незначимым.

Фармакодинамическое взаимодействие

После одновременного назначения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности анти-фактора Xa, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

После совместного назначения ривароксабана в дозе 15 мг и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого удлинения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном в дозе 15 мг и клопидогрелом (ударная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но у части пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием P-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

Перевод пациентов с варфарина (МНО от 2 до 3) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2 до 3) сопровождалось более чем аддитивным увеличением протромбинового времени/МНО (Неопластин) (в отдельных случаях до 12), тогда как эффекты изменения АЧТВ, подавление активности фактора Xa и эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

Для оценки фармакодинамических эффектов Ксарелто в переходный период можно провести анализ анти-Xa факторной, PiCT и HepTest, если на определяемые в их ходе показатели не повлиял варфарин.

Начиная с 4-го дня после отмены варфарина, все анализы (включая ПВ, АЧТВ, подавление активности фактора Xa и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражали исключительно эффект Ксарелто.

Для оценки фармакодинамических эффектов варфарина в переходный период можно использовать показатель МНО, измеренный в момент достижения C_{max} ривароксабана (через 24 ч после приема дозы ривароксабана), поскольку в этот момент времени влияние ривароксабана на результаты анализы минимально.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не обнаружено.

Несовместимость

Неизвестна.

Взаимодействия не выявлено

Не отмечено клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-гликопротеина).

Клинически значимого взаимодействия с пищей не отмечалось.

Влияние на лабораторные параметры

Влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, Hep Test) соответствуют ожидаемому с учетом механизма действия Ксарелто.

Особые указания и меры предосторожности:

Антитромботические препараты, включая ривароксабан, следует с осторожностью применять при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значимо повышена, что может привести к повышенному риску кровотечений. Вследствие основного заболевания для этих пациентов повышен риск как кровотечения, так и тромбоза.

Применение Ксарелто при оперативных вмешательствах по поводу перелома проксимальных отделов бедренной кости не изучалось в интервенционных клинических исследованиях. Имеются ограниченные клинические данные, полученные в наблюдательных исследованиях, у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам при переломе нижних конечностей, в т.ч. при переломе проксимальных отделов бедренной кости.

При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения.

На фоне лечения ривароксабаном удлинения интервала QT не наблюдалось.

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

Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении Ксарелто отмечались случаи обмороков и головокружения. Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять автотранспортом и работать с движущимися механизмами.

При нарушениях функции почек

При назначении ривароксабана **больным с легкой (КК 80-50 мл/мин) или среднетяжелой (КК < 50-30 мл/мин) почечной недостаточностью** снижение дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у **пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30-15 мл/мин)**, показывают значимое повышение концентраций ривароксабана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов ривароксабан следует применять с осторожностью.

Использование ривароксабана не рекомендуется у **пациентов с КК < 15 мл/мин**.

При нарушениях функции печени

Ривароксабан противопоказан **пациентам с заболеваниями печени**, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Больным с другими заболеваниями печени изменения дозы не требуются. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у **пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью)**, указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью)** клинические данные отсутствуют.

Применение в пожилом возрасте

Коррекция дозы в зависимости от **возраста больного (старше 65 лет)** не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены).

Условия хранения:

Препарат следует хранить недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ksarelto