

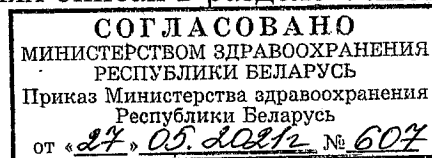
ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ – ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПОТРЕБИТЕЛЯ

Ксарива, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ксарива, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

(Ривароксабан)

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4 листка-вкладыша.



Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с вашими.
- Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

СОДЕРЖАНИЕ ЛИСТКА-ВКЛАДЫША

1. Что собой представляет препарат Ксарива, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Ксарива.
3. Применение препарата Ксарива.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Ксарива.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. ЧТО СОБОЙ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРЕПАРАТ КСАРИВА, И ДЛЯ ЧЕГО ЕГО ПРИМЕНЯЮТ

Препарат Ксарива содержит действующее вещество ривароксабан.

Ривароксабан относится к антитромботическим препаратам, прямым ингибиторам фактора Ха, обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме.

Ингибирование Ха фактора прерывает внутренний и внешний пути каскада свертывания крови, что приводит к подавлению как образования тромбина, так и формирования тромбов. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный II фактор) и не воздействует на тромбоциты.

Препарат Ксарива применяется для:

- профилактики 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;
- лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

Если улучшение не наступило или вы чувствуете ухудшение, необходимо незамедлительно обратиться к врачу.

2. О ЧЕМ СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА КСАРИВА

Не применяйте данный препарат:

- если вам нет 18 лет;
- если у вас повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у вас активное клинически значимое кровотечение;
- если у вас нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска массивного кровотечения, такие как имеющаяся или недавно имевшая место 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 подозрение на варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга;
- если у вас сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапари-

нукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другую антикоагулянтную терапию или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера;

- если у вас заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью;
- если вы беременны или кормите грудью, думаете, что беременны, или пытаетесь забеременеть.

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата Ксарива проконсультируйтесь с лечащим врачом.

На протяжении всего периода лечения рекомендуется проводить клиническое наблюдение в рамках установленной практики антикоагулянтной терапии.

Риск кровотечения

Как и при применении других антикоагулянтов, на фоне приема Ксарива, необходимо тщательно наблюдать для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется использовать Ксарива с осторожностью при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При развитии тяжелого кровотечения прием Ксарива должен быть прекращен.

Кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное и из мочеполового тракта, включая патологическое вагинальное и более обильное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении препаратом Ксарива по сравнению с лечением антагонистами витамина К (АВК). Следовательно, в дополнение к стандартному клиническому наблюдению, и, если целесообразно, может иметь ценность лабораторное определение уровня гемоглобина/гематокрита для выявления скрытого кровотечения и количественная оценка клинической значимости явного кровотечения.

При необъяснимом падении уровня гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Несмотря на то, что лечение препаратом Ксарива не требует рутинного мониторинга экспозиции, в исключительных ситуациях, когда знание об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинического решения, например, при передозировке и экстренной операции, измерение риварокса-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

бана с помощью калиброванного количественного теста активности против Ха фактора может оказаться полезным.

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрации ривароксабана в плазме крови могут быть значительно повышены, что может привести к повышенному риску кровотечений. Необходимо с осторожностью применять при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Применение Ксарива не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин.

Необходимо с осторожностью применять Ксарива при лечении пациентов с почечной недостаточностью, получающих сопутствующее лечение другими препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Взаимодействие с 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). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами СYP3A4 и гликопротеина Р. 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.

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). Пациентам, имеющим риск развития язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения.

Другие факторы риска развития кровотечения

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;

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- 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

Если вы знаете, что у вас установлен искусственный клапан сердца, сообщите своему врачу, который примет решение о необходимости изменения лечения.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

Если вы знаете, что у вас диагностирован антифосфолипидный синдром (нарушение иммунной системы, которое вызывает повышенный риск образования тромбов), сообщите своему врачу, который примет решение о необходимости изменения лечения.

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

Если вы знаете, что у вас диагностирована неклапанная фибрилляция предсердий и планируется провести операцию ЧКВ со стентированием, сообщите своему врачу, который примет решение о необходимости изменения лечения.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА, нуждающиеся в тромболизе или легочной эмболэктомии

Ксарива не рекомендуется применять в качестве замены нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболиза или легочной эмболэктомии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана при данных клинических ситуациях не была установлена.

Нейроаксиальная (эпидуральная/спинальная) анестезия или пункция

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции, пациенты, принимающие антитромботические средства для профилактики тромбоэмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может вызвать длительный или стойкий паралич.

Риск развития таких явлений повышается еще больше при использовании постоянных эпидуральных катетеров или при совместном приеме препаратов, влияющих на гемостаз. Риск может так же повышаться после травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пациентов следует часто контролировать для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция толстого кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических отклонений необходимо провести срочную диагностику и лечение пациента. 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.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с проведением эпидуральной/спинальной анестезии и/или спинальной пункции на фоне одновременного применения ривароксабана, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый. Однако точное время достижения достаточно слабого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно. Удаление эпидурального катетера с учетом общих фармакокинетических характеристик препарата осуществляется по достижению не менее двух периодов полувыведения, то есть, не ранее чем через 18 часов у молодых пациентов и 26 часов у пожилых пациентов после последнего приема Ксарива.

Ксарива следует принимать не ранее чем через 6 часов после удаления катетера. В случае травматичной пункции прием Ксарива должен быть отложен на 24 часа.

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием Ксарива 15 мг или 20 мг следует, по возможности, прекратить минимум за 24 часа до вмешательства и на основании клинического заключения врача. Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценить врачу в сопоставлении со срочностью вмешательства.

Прием Ксарива следует возобновить как можно скорее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства при условии наличия соответствующих клинических показателей и достижения надлежащего гемостаза, что должно быть подтверждено лечащим врачом.

Пожилые пациенты

С увеличением возраста пациента возрастает риск развития кровотечения.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Кожные реакции

Серьезные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, сообщались во временной взаимосвязи с применением ривароксабана. По-видимому, наиболее высокий риск проявления таких реакций у пациентов приходится на начало лечения: в большинстве случаев такие реакции проявляются в течение первых недель лечения. При появлении первых признаков тяжелой кожной сыпи (т.е. распространение, усиление сыпи и/или образование волдырей) или любых признаков гиперчувствительности со стороны слизистых оболочек прием Ксарива следует отменить.

Другие препараты и препарат Ксарива

Сообщите лечащему врачу, если вы принимаете, недавно принимали или планируете принимать любые другие препараты. Это относится и к препаратам, отпускаемым без рецепта врача.

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки) или ритонавира (600 мг два раза в сутки) приводило к значимым усилениям фармакодинамических эффектов препарата, способных привести к повышенному риску развития кровотечений. Следовательно, применение препарата Ксарива не рекомендуется пациентам, получающим системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти вещества являются сильными ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина P.

Ожидается, что лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или гликопротеина P – в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме.

К примеру, кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), который считается сильным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором гликопротеина P, вызывал увеличение средней AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска (для пациентов с почечной недостаточностью).

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки), умеренно подавляющий CYP3A4 и гликопротеин P, вызывал увеличение средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска.

У пациентов с легкой почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в сутки) вызывал повышение средней AUC ривароксабана в

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

1,8 раз и C_{\max} в 1,6 раз по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью применение эритромицина вызывало повышение средней AUC в 2,0 раза и C_{\max} в 1,6 раз по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина дополняет влияние почечной недостаточности.

Флуконазол (400 мг один раз в сутки), считающийся умеренным ингибитором CYP3A4, приводит к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению средней C_{\max} в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска (для пациентов с почечной недостаточностью).

Имеющиеся клинические данные по применению дронедарона ограничены, поэтому следует избегать его совместного применения с Ксарива.

Антикоагулянты

После комбинированного применения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и ривароксабана (однократной дозы 10 мг) наблюдалось усиление действия против Ха фактора, что не сопровождалось дополнительными изменениями тестов на свертываемость крови (протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не влиял на фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечений пациентам следует соблюдать осторожность при применении препарата Ксарива совместно с другими антикоагулянтами.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного назначения ривароксабана 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.

При совместном применении ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном 15 мг и клопидогрелом (ударная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг), однако у некоторых пациентов было обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и уровнем P-селектина или уровнем рецепторов к GPIIb/IIIa.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторов агрегации тромбоцитов, поскольку данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения.

Селективный ингибитор обратного захвата серотонина/серотонина-норэпинефрина (СИОЗС/СИОЗСН)

Как и в случае с другими антикоагулянтами, существует вероятность того, что пациенты подвергаются повышенному риску кровотечения в случае сочетанного применения с СИОЗС или СИОЗСН из-за их влияния на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения отмечена более высокая частота больших или небольших клинически значимых кровотечений.

Варфарин

Переход пациентов с антагониста витамина К варфарина (международное нормализованное отношение (МНО) от 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин увеличивал протромбиновое время/МНО (реагент Неопластин) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности Ха фактора и эндогенного потенциала тромбина было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время такого переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности против Ха фактора, PiCT и HepTest.

Начиная с 4-го дня после отмены варфарина, все результаты анализов (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности Ха фактора и ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только эффект ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода можно использовать определение МНО на фоне остаточной концентрации ривароксабана в плазме крови C_0 (через 24 часа после приема предыдущей дозы ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальное влияние на этот показатель в данный период.

Между варфарином и ривароксабаном не отмечено фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Совместное назначение ривароксабана и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизи-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

тельно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме.

Поэтому следует избегать назначения препарата Ксарива совместно с сильными индукторами CYP3A4 без тщательного наблюдения пациента в отношении признаков и симптомов тромбоза.

Другое сопутствующее лечение

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат гликопротеина P) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и гликопротеина P) или омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты цитохрома CYP, такие как CYP3A4.

Лабораторные параметры

Ожидается, что ривароксабан влияет на параметры свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, НерTest) благодаря его механизму действия.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Не принимайте препарат Ксарива, если вы беременны, полагаете, что вы беременны или планируете иметь ребенка.

Если вы забеременели во время приема препарата Ксарива, немедленно прекратите принимать препарат и обратитесь к врачу. Переключение на подходящее альтернативное лечение следует провести до запланированной беременности.

Не принимайте препарат Ксарива, если вы кормите грудью. Женщины детородного возраста во время лечения должны использовать эффективную контрацепцию. Проконсультируйтесь с вашим врачом, прежде чем принимать какие-либо лекарственные средства.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Ксарива обладает незначительным влиянием на способность управлять автомобилем и механизмами. В ходе приема препарата Ксарива вы можете почувствовать головокружение или в редких случаях обморочное состояние. Если это происходит, не управляйте автомобилем или механизмами.

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Ксарива содержит лактозу. Если вам сказали, что у вас есть непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к врачу, прежде чем принимать этот лекарственный препарат.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

3. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА КСАРИВА

Всегда применяйте данный препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза

Профилактика инсульта и системной эмболии

Рекомендуемая доза препарата Ксарива составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно, которая также является максимальной рекомендуемой дозой.

Лечение следует продолжать длительно при условии, что преимущество профилактики инсульта и системной эмболии преобладает над риском кровотечения.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА

Рекомендуемая доза препарата Ксарива для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель, с последующим приемом препарата Ксарива 20 мг один раз в сутки для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА.

Кратковременную терапию (минимум 3 месяца) следует рассмотреть у пациентов с ТГВ и ТЭЛА, спровоцированными большими транзиторными факторами риска (например, недавние обширные оперативные вмешательства или травма). Более длительную терапию следует рассмотреть у пациентов со спровоцированными ТГВ или ТЭЛА, не связанными с большими транзиторными факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА или наличием в анамнезе рецидива ТГВ или ТЭЛА.

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. Пациенты с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как наличие осложненных сопутствующих заболеваний или рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне продленной терапии препаратом Ксарива в профилактической дозе 10 мг один раз в сутки, следует рассмотреть прием дозы препарата Ксарива 20 мг один раз в сутки.

Продолжительность лечения и доза должны подбираться индивидуально — после тщательной оценки пользы лечения по отношению к риску кровотечения.

	Длительность	Режим дозирования	Общая суточная доза
Лечение и профилактика повторного	От 1 до 21 дня	15 мг два раза в сутки	30 мг
	С 22 дня и далее	20 мг один раз в	20 мг

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ТГВ и ТЭЛА		сутки	
Профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	После завершения терапии ТГВ или ТЭЛА длительно-стью как минимум 6 месяцев	10 мг или 20 мг один раз в сутки	10 мг или 20 мг

Рекомендуется придерживаться режима регулярного приема препарата.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарива

У пациентов для профилактики инсульта и системной эмболии прием АВК следует прекратить, и при снижении международного нормализованного отношения (МНО) до $\leq 3,0$ следует начать лечение препаратом Ксарива.

У пациентов на лечении ТГВ и ТЭЛА и на профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА прием АВК следует прекратить, и при снижении МНО до $\leq 2,5$ следует начать лечение препаратом Ксарива. При переходе пациентов с АВК на Ксарива, после приема Ксарива значения МНО будут ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива и поэтому не должно использоваться с этой целью.

Переход с препарата Ксарива на антагонисты витамина К (АВК)

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ксарива на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время любого перехода на другой антикоагулянт. Следует отметить, что Ксарива может способствовать повышению МНО.

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

В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК с последующим назначением дозы АВК на основании определений МНО. Во время одновременного приема препарата Ксарива и АВК, МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы и перед приемом следующей дозы Ксарива. После прекращения применения препарата Ксарива достоверное определение МНО можно проводить минимум через 24 часа после приема последней дозы препарата.

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарива

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, следует отменить парентеральный антикоагулянт и начать прием Ксарива за 0-2 часа до момента следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Переход с препарата Ксарива на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин.

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) рекомендованная доза составляет:

– при профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки.

– для лечения ТГВ или ТЭЛА, профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА пациенты 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 преобладает над риском повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация использования 15 мг один раз в сутки основана на фармакокинетическом моделировании и не изучена в клинических условиях при данном состоянии.

При назначении препарата Ксарива пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

Применение препарата Ксарива противопоказано пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы.

Масса тела

Не требуется коррекции дозы.

Пол

Не требуется коррекции дозы.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Доступные данные отсутствуют. Поэтому Ксарива не рекомендуется к применению у детей и подростков до 18 лет.

Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной эмболии

Лечение препаратом Ксарива может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При 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. Для всех пациентов до начала проведения кардиоверсии следует убедиться о надлежащем применении Ксарива этими пациентами. В решении вопроса о начале и продолжительности лечения следует учитывать действующие руководства по антикоагулянтной терапии у пациентов с запланированной кардиоверсией.

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 ривароксабана 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.

Способ применения

Для приема внутрь.

Ксарива следует принимать во время еды.

Таблетки Ксарива не следует делить с целью приема сниженной дозы.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, можно измельчить таблетку и употребить, размешав непосредственно перед приемом с водой или пищей мягкой консистенции, например, яблочным пюре, после чего следует сразу принять пищу.

Измельченную таблетку Ксарива можно вводить через желудочный зонд. Перед применением Ксарива следует подтвердить правильное положение желудочного зонда. Раздробленную таблетку следует вводить вместе с небольшим количеством воды через желудочный зонд, после чего его необходимо промыть водой, а затем ввести энтеральное питание.

Если вы приняли препарата Ксарива больше, чем следовало

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме риварокс-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

абана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его экспозиции в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

Лечение

Андексанет альфа является специфическим антидотом (или препаратом обратного действия), нейтрализующим фармакодинамические эффекты ривароксабана (см. информацию в общей характеристике лекарственного препарата на андексанет альфа).

В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.

Контроль кровотечения

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5-13 часов. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с процедурами для остановки кровотечения, восполнение жидкости и гемодинамическую поддержку, переливание препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от наличия сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, следует рассмотреть назначение специфического препарата обратного действия, ингибирующего действие Ха фактора (андексанет альфа), который нейтрализует фармакодинамические эффекты ривароксабана или назначение специфических прокоагулянтных препаратов обратного действия, таких, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (pVIIaф). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, ограничен. Рекомендация также основана на ограниченных неклинических данных. Повторное введение pVIIaф и титрование должно быть рассмотрено в зависимости от положительной динамики кровотечения. В зависимости от доступности на местном уровне, в случае большого кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста-коагулопатолога.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Ожидаемо, протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты, и нет опыта применения аминокaproновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан.

Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Если вы забыли принять препарат Ксарива

Если вы принимаете одну таблетку 20 мг один раз в день или одну таблетку 15 мг один раз в день и пропустили дозу, примите ее как можно скорее. Не принимайте более одной таблетки в день, чтобы восполнить забытую дозу. Примите следующую таблетку на следующий день, а затем продолжайте прием по одной таблетке один раз в день.

Если вы принимаете по одной таблетке 15 мг два раза в день и пропустили прием, примите ее как можно скорее. Вы можете принять одновременно две таблетки по 15 мг. Не принимайте более двух таблеток по 15 мг (в сумме 30 мг) в день, чтобы восполнить забытую дозу. На следующий день следует продолжить прием по одной таблетке 15 мг два раза в день.

Если вы прекратили прием препарата Ксарива

Не прекращайте прием препарата Ксарива, не посоветовавшись предварительно с лечащим врачом, потому что Ксарива применяется для лечения и профилактики угрожающих жизни состояний.

Если у вас есть дополнительные вопросы по применению этого препарата, проконсультируйтесь со своим лечащим врачом.

4. ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Подобно всем лекарственным препаратам, Ксарива может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Прекратите прием препарата Ксарива и обратитесь к лечащему врачу, если почувствуете любую из приведенных ниже нежелательных реакций:

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- анемия (включая соответствующие лабораторные показатели);
- головокружение, головная боль;
- кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву);
- артериальная гипотензия, гематома;

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- эпистаксис (носовое кровотечение), кровохаркание;
- кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор^A, диарея, рвота^A;
- повышение уровня трансаминаз;
- зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния;
- боль в конечностях^A;
- кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^B), почечная недостаточность (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины);
- лихорадка (повышение температуры)^A, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению);
- кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны^A.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- тромбоцитоз (включая увеличение количества тромбоцитов)^A, тромбоцитопения;
- аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек;
- внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок;
- тахикардия;
- сухость во рту;
- нарушение функции печени, повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы^A, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)^A в крови;
- крапивница;
- гемартроз;
- ухудшение общего самочувствия (включая недомогание);
- повышенный уровень ЛДГ^A, повышенный уровень липазы^A, повышенный уровень амилазы^A.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него), холестаза, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение);
- кровоизлияние в мышцы;
- местный отек^A;
- сосудистая псевдоаневризма^C.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- анафилактические реакции, включая анафилактический шок;
- синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром.

Неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):

- компартмент-синдром вследствие кровотечения;
- почечная недостаточность;
- острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для развития гипоперфузии.

A: регистрировались при профилактике венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования коленного или тазобедренного сустава.

B: регистрировались при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов как очень частые у женщин < 55 лет.

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

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе не перечисленные в данном листке-вкладыше. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

5. ХРАНЕНИЕ ПРЕПАРАТА КСАРИВА

Храните препарат в недоступном и невидном для детей месте.

Храните препарат при температуре не выше 25 °С.

Срок годности 2 года.

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке. Датой истечения срока годности является последний день месяца, указанного на упаковке.

6. СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ И ПРОЧИЕ СВЕДЕНИЯ

Каждая таблетка препарата Ксарива содержит:

действующее вещество: ривароксабан 15 мг или 20 мг;

вспомогательные вещества:

ядро таблетки:

лактоза моногидрат, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза, магния стеарат,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

натрия лаурилсульфат, целлюлоза микрокристаллическая;
оболочка таблетки Ксарива 15 мг: гипромеллоза, титана диоксид (E171),
красный очаровательный алюминиевый лак (E129), макрогол, апельсиновый
желтый алюминиевый лак (E110), индигокармин алюминиевый лак (E132);
оболочка таблетки Ксарива 20 мг: гипромеллоза, макрогол, железа оксид
красный (E172), титана диоксид (E171).

Внешний вид препарата Ксарива и содержимое упаковки

Ксарива, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, представляют со-
бой круглые, двояковыпуклые таблетки темно-розового цвета.

Ксарива, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, представляют со-
бой круглые, двояковыпуклые таблетки коричневого цвета.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной прозрачной
пленки (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые
упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Условия отпуска: по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

ООО «АмантисМед»

Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская 2и

тел/факс: (+375 1774) 25 286

e-mail: office@amantismed.by

Листок-вкладыш пересмотрен:

