

КСАРЕЛТО® (XARELTO®)

RIVAROXABAN

зарегистрировано

BAYER PHARMA AG (Германия)

произведено

BAYER PHARMA AG (Германия)

или BAYER HealthCare Manufacturing S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розово-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне – треугольник с обозначением дозировки "15", на другой – фирменный байеровский крест; вид на изломе – однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой розово-коричневого цвета.

1 таб.

ривароксабан микронизированный 15 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 37.5 мг, кроскармеллоза натрия – 3 мг, гипромеллоза 5сР – 3 мг, лактозы моногидрат – 25.4 мг, магния стеарат – 0.6 мг, натрия лаурилсульфат – 0.5 мг.

Состав оболочки: краситель железа оксид красный – 0.15 мг, гипромеллоза 15сР – 1.5 мг, макрогол 3350 – 0.5 мг, титана диоксид – 0.35 мг.

10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне – треугольник с обозначением дозировки "20", на другой – фирменный байеровский крест; вид на изломе – однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой красно-коричневого цвета.

1 таб.

ривароксабан микронизированный 20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 35 мг, кроскармеллоза натрия – 3 мг, гипромеллоза 5сР – 3 мг, лактозы моногидрат – 22.9 мг, магния стеарат – 0.6 мг, натрия лаурилсульфат – 0.5 мг.

Состав оболочки: краситель железа оксид красный – 0.35 мг, гипромеллоза 15сР – 1.5 мг, макрогол 3350 – 0.5 мг, титана диоксид – 0.15 мг.

10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Номер и дата регистрации: ЛП-001457 от 25.01.12**Код АТХ:** B01AF01**Клинико-фармакологическая группа:**

Антикоагулянт прямого действия – ингибитор фактора Ха

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ*Механизм действия*

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

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

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и хорошо 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 с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin®) через 1-4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 сек у пациентов, принимающих 20 мг 1 раз/сут, и от 10 до 50 сек у пациентов с почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин), принимающих 15 мг 1 раз/сут.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin®) через

2-4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 сек у пациентов, принимающих 15 мг 2 раза/сут, и от 15 до 30 сек у пациентов, принимающих 20 мг 1 раз/сут.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HerTest®; 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 теста анти-фактора Ха.

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

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема в дозе 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} . Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%.

При приеме препарата в дозе 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%, в связи со сниженной степенью всасывания. При приеме Ксарелто® в дозе 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в ЖКТ. Снижение AUC и C_{max} на 29% и 56% 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, экспозиции препарата.

В исследовании оценивалась биодоступность (AUC и C_{max}) ривароксабана, принятого внутрь в дозе 20 мг 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 ривароксабана в более низких дозах.

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 и выведение

При приеме внутрь приблизительно 2/3 назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном 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 плазме крови, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены.

Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса.

При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов и от 11 до 13 ч у пациентов пожилого возраста.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол/Пожилый возраст (старше 65 лет). У пациентов пожилого возраста концентрация 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. У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены.

Масса тела. 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%).

Дети. Данные о фармакокинетике у детей отсутствуют.

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

Печеночная недостаточность. 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, наиболее важным следствием нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свер-

тивания 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.

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

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

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

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

Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, которая оценивалась по КК.

У пациентов с почечной недостаточностью при КК 80-50 мл/мин, КК 49-30 мл/мин и КК 29-15 мл/мин наблюдалось 1.4-, 1.5- и 1.6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (АУС) соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с КК 80-50 мл/мин, КК 49-30 мл/мин и КК 29-15 мл/мин общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1.5, 1.9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также увеличивалось в 1.3, 2.2 и 2.4 раза соответственно.

Данные о применении препарата Ксарелто® у пациентов с КК 29-15 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов. Данные о применении Ксарелто® у пациентов с КК <15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь во время еды.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетку Ксарелто® можно измельчить и смешать с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Измельченную таблетку Ксарелто® можно ввести через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом препарата 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. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз/сут.

Для **пациентов с нарушением функции почек (КК 49-30 мл/мин)** рекомендуемая доза составляет 15 мг 1 раз/сут. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Продолжительность лечения: терапия Ксарелто® должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск возможных осложнений.

Действия при пропуске приема дозы. Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Рекомендованная начальная доза при лечении острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг 2 раза/сут в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз/сут для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Максимальная суточная доза составляет 30 мг в течение первых 3 недель лечения и 20 мг при дальнейшем лечении. Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательного взвешивания соотношения пользы лечения и риска возникновения кровотечения. Минимальная продолжительность курса лечения (не менее 3 мес) должна основываться на оценке, касающейся обратимых факторов риска (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации). Решение о продлении курса лечения на более длительное время основывается на оценке, касающейся постоянных факторов риска, или в случае развития идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

Действия при пропуске приема дозы

Важно придерживаться установленного режима дозирования.

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг 2 раза/сут, пациент должен немедленно принять Ксарелто® для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 20 мг 1 раз/сут, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Отдельные группы пациентов

Коррекция дозы в зависимости от **возраста пациента (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. Пациентам с другими заболеваниями печени изменения дозы не требуются. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у **пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью)**, указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для **пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью)** клинические данные отсутствуют.

При назначении Ксарелто® **пациентам с почечной недостаточностью (КК 80-50 мл/мин)** коррекция дозы не требуется.

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения с **почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин)** рекомендуемая доза составляет 15 мг 1 раз/сут. При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у **пациентов с почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин)** коррекция дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у **пациентов с почечной недостаточностью (КК 29-15 мл/мин)**, демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у этих пациентов. Для лечения этой категории пациентов Ксарелто® следует применять с осторожностью.

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

Переход пациентов с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто®

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии следует прекратить лечение АВК и начать лечение Ксарелто® при величине МНО ≤ 3 .

При ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение Ксарелто® при величине МНО ≤ 2.5 .

При переходе пациентов с АВК на Ксарелто®, после приема Ксарелто® значения МНО будут ошибочно повышенными. Показатель МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ксарелто® и поэтому данный показатель не следует применять с этой целью.

Переход с Ксарелто® на антагонисты витамина К (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. Пациентам, перешедшим с Ксарелто® на АВК, следует одновременно принимать АВК, 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.

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®

У 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).

Переход с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

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

Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии

Лечение препаратом Ксарелто® 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 антикоагулянтную терапию, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение препаратом Ксарелто® следует начинать, по меньшей мере, за 4 ч до кардиоверсии.

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 препаратом Ксарелто® в дозе 10 мг продолжительностью до 39 дней, а также в трех исследованиях III фазы лечения венозной тромбоземболии, включавших 4556 пациентов, получавших Ксарелто® в дозе либо 15 мг 2 раза/сут ежедневно в течение 3 недель, после чего следовала доза 20 мг 1 раз/сут, либо 20 мг 1 раз/сут с продолжительностью лечения до 21 месяца.

Кроме того, из 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 Ксарелто® 2.5 мг (2 раза/сут) или 5 мг (2 раза/сут) 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 применении Ксарелто® регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого 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 $\geq 1\%$ до $< 10\%$ (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто: от $\geq 0.1\%$ до $< 1\%$ (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко: от $\geq 0.01\%$ до $< 0.1\%$ (от $\geq 1/10\,000$ 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 кровотока: часто – анемия (включая соответствующие лабораторные параметры); нечасто – тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов)*.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД, 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 нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, кратковременный обморок.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – кровотечение из уrogenитального 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.

Общие реакции: часто – лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению); нечасто – ухудшение общего самочувствия (включая недомогание); редко – местный отек*.

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

Результаты исследований: часто – повышение активности печеночных 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).

* 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).

При проведении пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях приведенных ниже нежелательных реакций, развитие которых имело временную связь с применением препарата Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости таких нежелательных реакций в рамках пострегистрационного мониторинга не представляется возможным.

Со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, аллергический отек. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как нечастые (от >1/1000 до <1/100).

Со стороны печени: холестаза, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение). В рамках РКИ III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как редкие (от >1/10 000 до <1/1000).

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как нечастые (от >1/1000 до <1/100).

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна – синдром повышенного субфасциального давления (компаратмент-синдром) вследствие кровоизлияния в мышцы.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – почечная недостаточность/острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, приводящего к гипоперфузии почек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным компонентам препарата;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, дальтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т.ч. варфарин, аписабан, дабигатран), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел "Режим дозирования") или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения;
- почечная недостаточность при КК <15 мл/мин (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют);
- беременность;
- период лактации (период грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены);
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С осторожностью следует применять препарат:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел "Лекарственное взаимодействие");
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью (КК 29-15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1.6 раза) и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения;
- у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Как следствие, данные 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 группы азолов), умеренный ингибитор СYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел "Лекарственное взаимодействие");

- пациенты с почечной недостаточностью при КК 15-29 мл/мин или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Эффективность и безопасность применения препарата Ксарелто® у беременных женщин не установлены.

Данные, полученные в *экспериментальных исследованиях* у животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности.

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 препаратом Ксарелто®.

Данные о применении препарата Ксарелто® для лечения женщин в период грудного вскармливания отсутствуют.

Данные, полученные в *экспериментальных исследованиях* у животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ксарелто® можно применять только после отмены грудного вскармливания.

Исследования показали, что ривароксабан не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс. Исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов (например, кетоконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, ритонавиром). Эти препараты являются сильными ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина. Таким образом, данные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2.6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Однако противогрибковый препарат группы азолов флуконазол, умеренный ингибитор СYP3A4, оказывает менее выраженное действие на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

Ксарелто® следует с осторожностью применять у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 49-30 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме. У пациентов с почечной недостаточностью при КК <30 мл/мин концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышена (в 1.6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому вследствие наличия указанного основного заболевания, у таких пациентов имеется повышенный риск развития как кровотечений, так и тромбозов. В связи с ограниченным количеством клинических данных, препарат Ксарелто® следует применять с осторожностью у пациентов с КК 29-15 мл/мин. Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение препарата Ксарелто® не рекомендуется у таких пациентов.

За пациентами с тяжелым нарушением функции почек или повышенным риском кровотечения, а также пациентами, получающими сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов или ингибиторами ВИЧ-протеаз, необходимо проводить тщательное наблюдение на предмет наличия признаков кровотечения после начала лечения.

Ксарелто®, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в т.ч.:

- пациентов с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией;
- пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- пациентов, недавно перенесших язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- пациентов с сосудистой ретинопатией;
- пациентов, недавно перенесших внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние;
- пациентов с патологией сосудов головного или спинного мозга;
- пациентов, недавно перенесших операцию на головном, спинном мозге или глазах;
- пациентов с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВП, ингибиторы агрегации тромбоцитов или другие антитромботические препараты.

Пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения.

Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение Ксарелто® 20 мг (15 мг у пациентов с КК 49-15 мл/мин) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов.

Ксарелто® не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной тромбоземболией легочной артерии, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболитика или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность Ксарелто® при таких клинических ситуациях не установлена.

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием Ксарелто® следует прекратить, по крайней мере, за 24 ч до вмешательства и на основании заключения врача.

Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

Прием Ксарелто® следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза.

При выполнении эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции у 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 применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск.

Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение.

Врач должен сопоставить потенциальную пользу и относительный риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозах 15 мг и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и эпидуральной/спинальной анестезии или спинальной пункции, 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 для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного $T_{1/2}$, т.е. не ранее чем через 18 ч после приема последней дозы Ксарелто® для молодых пациентов и не ранее чем через 26 ч – для пациентов пожилого возраста. Ксарелто® следует назначать не ранее чем через 6 ч после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматичной пункции прием Ксарелто® 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 управлению транспортными средствами и механизмами

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении в дозах, превышающих терапевтические (≥ 50 мг).

Лечение

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.

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить лечение данным препаратом. $T_{1/2}$ 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, инфузионная терапия 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, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие, как факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс], антиингибиторный коагулянтный комплекс или эптакон альфа

[активированный]. Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто®, весьма ограничен.

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

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих Ксарелто®. Научное обоснование целесообразности или опыт использования системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих Ксарелто®, отсутствует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармакокинетическое взаимодействие

Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также – путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/BCRP (P-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 P-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значительно увеличить системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и противогрибкового средства из группы азолов кетоконазола (400 мг 1 раз/сут), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-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 Ксарелто® и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза/сут), являющегося мощным ингибитором CYP3A4 и P-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 Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов или ингибиторами протеазы ВИЧ. Кларитромицин (500 мг 2 раза/сут), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-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 P-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.

У пациентов с почечной недостаточностью ($КК \leq 80$ -50 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза/сут) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1.8 раза и C_{max} в 1.6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии. У пациентов с почечной недостаточностью ($КК 49$ -30 мл/мин) эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2.0 раза и C_{max} в 1.6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии.

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 избегать одновременного применения ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Совместное применение Ксарелто® 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 концентрации ривароксабана в плазме. Уменьшение концентрации ривароксабана в плазме признано клинически незначимым.

Сильные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью.

Фармакодинамическое взаимодействие

После одновременного применения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и Ксарелто® (однократная доза 10 мг) наблюдался суммированный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммированными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между Ксарелто® в дозе 15 мг и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но в подгруппе пациентов обнаружено

значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием P-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

После совместного применения Ксарелто® (15 мг) и напроксена (500 мг) клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Ксарелто® с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечений.

Переход пациентов с варфарина (МНО от 2 до 3) на Ксарелто® (20 мг) или с Ксарелто® (20 мг) на варфарин (МНО от 2 до 3) увеличивало протромбиновое время/МНО (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 фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов Ксарелто® во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-Ха, PiCT и HerTest®. Начиная с 4-го дня после прекращения применения варфарина все результаты анализов (в т.ч. ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только влияние Ксарелто®.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при $S_{\text{промежут.}}$ ривароксабана (спустя 24 ч после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный период. Между варфарином и Ксарелто® не было зарегистрировано никакого фармакокинетического взаимодействия.

Лекарственное взаимодействие Ксарелто® с АВК фениндионом не изучалось. Рекомендуется по мере возможности избегать перевода пациентов с терапии Ксарелто® на терапию АВК фениндионом и наоборот. Имеется ограниченный опыт перевода пациентов с терапии АВК аценокумаролом на Ксарелто®.

Если возникает необходимость перевести пациента с терапии препаратом Ксарелто® на терапию АВК фениндионом или аценокумаролом, то следует соблюдать особую осторожность, ежедневный контроль фармакодинамического действия препаратов (МНО, протромбиновое время) должен проводиться непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Ксарелто®. Если возникает необходимость перевести пациента с терапии АВК фениндионом или аценокумаролом на терапию препаратом Ксарелто®, то следует соблюдать особую осторожность, контроль фармакодинамического действия препаратов при этом не требуется.

Несовместимость

Неизвестна.

Взаимодействия не выявлено

Никакого фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-гликопротеина) не выявлено. Совместное применение с ингибитором протонной помпы омепразолом, блокатором гистаминовых H₂-рецепторов ранитидином, антацидами алюминия гидроксидом/магния гидроксидом, напроксеном, клопидогрелом или эноксапарином не влияет на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

Не наблюдалось никакого клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при совместном применении Ксарелто® и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг.

Влияние на лабораторные параметры

Препарат Ксарелто® оказывает влияние на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ, HerTest®) в связи со своим механизмом действия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер АГ

Представительство в России АО "Байер"
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02