

Риваксаб®
**Руководство для специалиста,
назначающего препарат**



Настоящие обучающие материалы содержат важную информацию о безопасности лекарственного препарата Риваксаб® (ривароксабан) и рекомендации по минимизации рисков, связанных с его применением.

Данный буклет разработан держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

После регистрации лекарственного препарата важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях. Это позволяет обеспечить непрерывный мониторинг соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат Риваксаб®.

О нежелательных реакциях/явлениях следует также сообщать держателю регистрационного удостоверения по адресу электронной почты pv.russia@viatris.com или по номеру телефона +7 495 130 05 50.

Это руководство содержит рекомендации по надлежащему применению лекарственного препарата Риваксаб® по следующим показаниям:

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами - клопидогрелом, или тиклопидином у взрослых (для дозировки 2,5 мг);
- профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для дозировки 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбоемболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для дозировки 10 мг);
- профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА у взрослых пациентов (для дозировки 10 мг);
- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения (для дозировки 15 и 20 мг);
- Лечение ТГВ и ТЭЛА, и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых (для дозировки 15 и 20 мг);
- лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг до 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (для дозировки 15 мг);
- лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела более 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (для дозировки 20 мг).

Руководство состоит из следующих разделов:

- Рекомендации по выбору схемы применения и дозы препарата;
- Прием внутрь;
- Применение в периоперационном периоде;
- Противопоказания;
- Передозировка;
- Лечение геморрагических осложнений;
- Коагулограмма.

Руководство для специалиста, назначающего препарат

Руководство содержит рекомендации по минимизации риска кровотечений в период применения лекарственного препарата Риваксаб®.

Руководство не заменяет общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) Риваксаб®.

Памятка для пациента, получающего терапию препаратом Риваксаб®

Памятку следует выдавать каждому пациенту при назначении лекарственного препарата Риваксаб® 2,5 мг, 10 мг, 15 мг или 20 мг. Необходимо объяснить пациенту и (или) лицу, осуществляющему уход за ним, последствия применения антикоагулянтов, особенно заостряя внимание на необходимости:

- соблюдения назначенной схемы лечения;
- применения препарата вместе с пищей (только в дозировке 15 мг или 20 мг) и независимо от приема пищи для дозировок 2,5 и 10 мг;
- отслеживания признаков и симптомов кровотечения;
- обращения за медицинской помощью в определенных ситуациях.

Памятка для пациентов содержит информацию для врачей (в том числе стоматологов) о том, что пациент получает антикоагулянтную терапию, а также контактные данные для связи в экстренных случаях.

Необходимо предупредить пациента или лицо, осуществляющее уход за ним, о необходимости всегда иметь памятку при себе и показывать ее при каждом обращении за медицинской помощью. Необходимо также попросить пациента отметить в памятке, какую дозу препарата он принимает.

1. ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения.

1.1 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Рекомендованная доза препарата для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП составляет 20 мг один раз в сутки.

У пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени

рекомендованная доза препарата составляет 15 мг один раз в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин) или тяжелой (15–29 мл/мин) степени рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени препарат Риваксаб® следует применять с осторожностью, поскольку имеются ограниченные данные о значимом повышении концентрации препарата в плазме крови. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин.

Препарат Риваксаб® следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек при одновременном применении других лекарственных препаратов, повышающих концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Продолжительность лечения

Терапию препаратом Риваксаб® следует продолжать в течение длительного времени при условии, что польза от профилактики инсульта и системной эмболии перевешивает риск кровотечений. В течение всего периода лечения рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами в соответствии со стандартом проведения антикоагулянтной терапии.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема очередной дозы препарата Риваксаб® следует немедленно принять препарат и продолжить прием на следующий день в соответствии с рекомендованной схемой применения — один раз в сутки. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым проводится ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) с установкой стента

Имеются ограниченные данные о применении сниженной дозы препарата Риваксаб® 15 мг один раз в сутки (или 10 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек средней степени при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) в дополнение к ингибитору P2Y12 в течение периода не более 12 месяцев у пациентов неклапанной ФП, которым требуется терапия пероральными антикоагулянтами и которые перенесли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента.

Пациенты, которым проводится кардиоверсия

У пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия, можно начать и продолжить лечение препаратом Риваксаб®. Для обеспечения достаточного антикоагулянтного эффекта при проведении кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) у пациентов, ранее не получавших антикоагулянтную терапию, применение препарата Риваксаб® следует начать не позднее чем за 4 часа до процедуры.

1.2 ПРИЕМ ВНУТРЬ

Препарат Риваксаб® 15 мг и 20 мг следует принимать с пищей. Препарат в указанных

дозах следует принимать с пищей в одно и то же время для обеспечения необходимого уровня всасывания препарата и достижения высокого уровня биодоступности при приеме препарата внутрь.

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Риваксаб® можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь. Сразу после приема измельченной таблетки препарата Риваксаб®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг или 20 мг, следует принять пищу.

Измельченную таблетку препарата Риваксаб® также можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильности расположения зонда в желудке. Измельченную таблетку следует ввести в небольшом количестве воды через желудочный зонд, затем промыть зонд водой. Сразу после введения измельченной таблетки препарата Риваксаб®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг или 20 мг, следует ввести через зонд смесь для энтерального питания.

1.3 ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Риваксаб® 15/20 мг как минимум за 24 часа до проведения вмешательства. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечения ввиду применения препарата Ривароксабан и сопоставить с неотложностью вмешательства.

Применение препарата Риваксаб® следует возобновить как можно раньше после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и лечащий врач подтвердил достижение надлежащего гемостаза.

СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной, или спинальной гематомы, что может приводить к длительному, или необратимому параличу. Указанный риск могут повышать следующие факторы:

- установка постоянного эпидурального катетера после операции;
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз;
- травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции, или повторная пункция.

Пациентов следует регулярно обследовать на наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости мышц нижних конечностей, нарушения дефекации, или мочеиспускания). В случае выявления неврологических нарушений следует в неотложном порядке провести диагностику и лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную пользу от вмешательства и связанные с ним риски с учетом применения антикоагулянтных препаратов, в том числе для профилактики тромбозов. Данные об опыте клинического применения препарата Риваксаб® 15/20 мг в таких обстоятельствах

отсутствуют.

Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Риваксаб® и проведении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции следует учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление эпидурального катетера, или люмбальную пункцию лучше всего проводить, когда антикоагулянтный эффект от применения препарата Риваксаб® оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

При установке или удалении эпидурального катетера, исходя из общих фармакокинетических характеристик препарата, должно пройти не менее двух периодов полувыведения (т. е. не менее 18 часов у молодых пациентов и 26 часов у пожилых пациентов) с момента приема последней дозы препарата Риваксаб® (см. раздел 5.2 ОХЛП). Следующую дозу препарата Риваксаб® не следует принимать ранее чем через 6 ч после удаления катетера.

В случае травматичной пункции прием ривароксабана следует отложить на 24 ч.

ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ РИВАКСАБ®

При проведении **терапии для профилактики инсульта и системной эмболии** следует прекратить применение АВК и после достижения значения **международного нормализованного отношения (МНО) 3,0 и менее** начать терапию препаратом Риваксаб®.

МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Риваксаб®, поэтому не следует использовать данный показатель с этой целью. При применении только препарата Риваксаб® регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИВАКСАБ® НА АВК

При переходе с одной терапии на другую важно обеспечить надлежащий уровень антикоагуляции с минимизацией риска кровотечений.

При переходе на АВК препарат Риваксаб® и АВК следует применять одновременно до тех пор, пока МНО не составит как минимум 2,0. В первые два дня переходного периода следует использовать стандартную начальную дозу АВК, после чего дозу АВК следует корректировать в зависимости от значения МНО.

МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Риваксаб®. Тем не менее при одновременном применении препарата Риваксаб® и АВК **МНО следует определять на следующий день непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Риваксаб® (но не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы; если определять МНО раньше, препарат Риваксаб® повлияет на результаты исследования).** МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Риваксаб®.

ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИВАКСАБ®

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе

нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Риваксаб® следует начать сразу после прекращения парентеральной терапии.

- Пациенты, получающие парентеральную терапию по фиксированной схеме, например, низкомолекулярным гепарином (НМГ): необходимо прекратить парентеральную терапию и начать применение препарата Риваксаб® за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИВАКСАБ® НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент, когда должна была быть принята следующая доза препарата Риваксаб®.

1.4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Риваксаб® может повышать риск кровотечений. Таким образом, препарат Риваксаб® противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с заболеванием или состоянием, которые считаются значимым фактором риска большого кровотечения. К числу таких состояний могут относиться имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного, или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге, или глазах, недавнее внутримозговое кровоизлияние, диагностированный, или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов, или серьезные патологии сосудов головного, или спинного мозга;
- пациенты, одновременно получающие терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ (эноксапарин, далтепарин и т. д.), производными гепарина (фондапаринукс и т. д.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатран, апиксабан и т. д.), за исключением особых обстоятельств перехода с такой терапии на терапию препаратом Риваксаб® либо с терапии препаратом Риваксаб® на такую терапию или случаев применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного, или артериального катетера;
- пациенты с заболеванием печени, которое сопровождается коагулопатией и связано с риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В или С по шкале Чайлда — Пью.

Препарат Риваксаб® также противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- применение во время беременности. Женщинам, способным к деторождению, следует принимать меры для предотвращения беременности во время терапии препаратом Риваксаб®;
- применение в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о том,

прекратить ли грудное вскармливание или прекратить / приостановить терапию.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому за такими пациентами следует тщательно наблюдать и оценивать их состояние на предмет признаков и симптомов геморрагических осложнений.

Решение о назначении терапии таким пациентам следует принимать на основании результатов оценки соотношения пользы терапии и риска кровотечений.

- **Пациенты с нарушением функции почек:** см. рекомендации для пациентов с нарушением функции почек в разделе «Рекомендации по выбору схемы применения и дозы препарата».
- **Одновременное применение с другими лекарственными препаратами:**
 - не рекомендуется применять Риваксаб® одновременно с системными антимикотиками группы азолов (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром);
 - следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, например, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ацетилсалициловой кислотой (АСК), ингибиторами агрегации тромбоцитов, а также селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).
- **Наличие других факторов риска кровотечений:**

Как и другие антитромботические препараты, препарат Риваксаб® не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, например, при следующих заболеваниях:

 - врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
 - неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
 - другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
 - сосудистая ретинопатия;
 - бронхоэктазы или легочные кровотечения в анамнезе.
- **Пациенты с искусственными клапанами сердца:**

Безопасность и эффективность применения препарата Риваксаб® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Риваксаб® достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Риваксаб® не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

1.5 ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с ограниченным всасыванием при применении доз препарата Риваксаб[®], превышающих терапевтические (50 мг и выше), ожидается достижение низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения средней концентрации в плазме крови. В случае передозировки для снижения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

1.6 ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Если у пациента, получающего препарат Риваксаб[®], возникло геморрагическое осложнение, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом.

Индивидуальный план лечения кровотечений может включать в себя следующее:

- симптоматическая терапия, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;
- при возникновении жизнеугрожающего кровотечения, которое невозможно остановить каким-либо из указанных выше способов, следует рассмотреть применение специфического антидота (андексанет альфа) или специфического прокоагулянтного препарата, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК), или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт клинического применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих препарат Риваксаб[®], весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Риваксаб[®] посредством диализа не ожидается.

1.7 КОАГУЛОГРАММА

При применении препарата Риваксаб[®] регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется. Тем не менее в отдельных случаях, например, в случае передозировки и при проведении экстренного хирургического вмешательства целесообразно определить концентрацию ривароксабана, если данные об уровне экспозиции препарата необходимы для выбора лечения.

В настоящее время в продаже доступны тест-наборы для определения концентрации ривароксабана с калибровкой для препарата Риваксаб[®] (ривароксабан) для количественного определения анти-Ха активности. При наличии клинических показаний статус достижения гемостаза можно также оценить на основании протромбинового времени с использованием тест-системы Neoplastin в соответствии с указаниями в общей характеристике лекарственного препарата.

Увеличиваются следующие показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), рассчитанное по ПТВ. Поскольку показатель МНО разрабатывался для оценки влияния АВК на ПТВ, он не подходит для оценки активности препарата Риваксаб[®]. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода

с терапии препаратом Риваксаб® на терапию АВК.

2. ЛЕЧЕНИЕ ТГВ и ТЭЛА И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ТГВ И ТЭЛА У ВЗРОСЛЫХ, ЛЕЧЕНИЕ ВТЭ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ВТЭ У ДЕТЕЙ

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых (не рекомендуется для применения у пациентов с ТЭЛА при нестабильной гемодинамике в качестве альтернативы нефракционированному гепарину), лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков (после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии).

2.1 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Взрослые

Взрослым пациентам препарат назначают в начальной дозе 15 мг **два раза в сутки** в течение первых трех недель. Затем лечение продолжают в дозе 20 мг **один раз в сутки**. У пациентов с ТГВ/ТЭЛА и нарушением функции почек можно рассмотреть вопрос о снижении дозы.

При наличии показаний к длительной профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА (после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА) рекомендованная доза препарата составляет 10 мг **один раз в сутки**. У пациентов с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, например, при наличии осложненных сопутствующих заболеваний, или у пациентов с рецидивом ТГВ, или ТЭЛА на фоне длительной профилактической терапии препаратом Риваксаб® в дозе 10 мг **один раз в сутки** следует рассмотреть увеличение дозы препарата Риваксаб® до 20 мг **один раз в сутки**.

При необходимости применения ривароксабана в дозировках 15 и 20 мг следует использовать препараты с действующим веществом ривароксабан в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 и 20 мг соответственно.

Дети и подростки

Лечение препаратом Риваксаб® у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Доза препарата Риваксаб® для детей и подростков рассчитывается в зависимости от массы тела:

- масса тела от 30 кг до 50 кг: рекомендованная доза 15 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- масса тела 50 кг или более: рекомендованная доза 20 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой.

На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения оптимальной терапевтической дозы. Корректировка дозы должна выполняться только на основании изменения массы тела.

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые

Препарат Риваксаб® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и не рекомендуется применять этот препарат у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин. Имеются ограниченные клинические данные о значимом повышении концентрации ривароксабана в плазме крови у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина: 15–29 мл/мин). Поэтому у таких пациентов препарат Риваксаб® следует применять с осторожностью.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин) и тяжелой степени (15–29 мл/мин) снижения дозы препарата при лечении острого ТГВ, острой ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА не требуется.

Тем не менее в ходе продолжения лечения следует рассмотреть снижение дозы с 20 мг один раз в сутки до 15 мг один раз в сутки, если риск возникновения кровотечения превышает риск рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и в рамках клинических исследований не изучались. При применении препарата в рекомендованной дозе 10 мг один раз в сутки коррекции дозы не требуется.

Препарат Риваксаб® следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек при одновременном применении других лекарственных препаратов, повышающих концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Дети и подростки

У детей и подростков с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации 50-80 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы не требуется на основании данных исследований во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции.

Препарат Риваксаб® не рекомендуется к применению у детей со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м²) в связи с отсутствием клинических данных.

Продолжительность лечения

Взрослые

Продолжительность лечения следует определять индивидуально после тщательной оценки соотношения пользы от лечения и риска кровотечений. В течение всего периода лечения рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами в соответствии со стандартом проведения антикоагулянтной терапии.

Дети и подростки

Препарат Риваксаб® следует принимать не менее 3 месяцев. При наличии клинических показаний лечение можно продолжать до 12 месяцев. Соотношение «польза – риск» при продолжительности терапии свыше трех месяцев необходимо оценивать в индивидуальном порядке с учетом риска рецидива тромбоза и потенциального риска кровотечений.

Пропуск приема препарата

Взрослые

Лечение по схеме два раза в сутки (15 мг 2 р/сут в течение первых трех недель): в случае пропуска приема очередной дозы препарата Риваксаб® следует немедленно принять препарат для достижения суточной дозы препарата 30 мг. В таком случае можно принять две таблетки 15 мг одновременно. На следующий день следует продолжить прием препарата в дозе 15 мг два раза в сутки.

Лечение по схеме один раз в сутки (начиная с четвертой недели): в случае пропуска приема очередной дозы препарата Риваксаб® следует немедленно принять препарат и продолжить прием на следующий день в соответствии с рекомендованной схемой применения — один раз в сутки. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Дети и подростки

Если прием дозы пропущен, необходимо принять пропущенную дозу как можно быстрее после того, как это заметили, но только в этот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить эту дозу и продолжить прием со следующей дозы в соответствии с назначением врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

2.2 ПРИЕМ ВНУТРЬ

Лекарственный препарат Риваксаб® в дозировке 15 мг и 20 мг следует принимать с пищей. Препарат в указанных дозах следует принимать с пищей в одно и то же время для обеспечения необходимого уровня всасывания препарата и достижения высокого уровня биодоступности при приеме препарата внутрь.

Взрослые

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Риваксаб® можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь. Сразу после приема измельченной таблетки препарата Риваксаб®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг или 20 мг, следует принять пищу.

Измельченную таблетку препарата Риваксаб® также можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильности расположения зонда в желудке. Измельченную таблетку следует ввести в небольшом количестве воды через желудочный зонд, затем промыть зонд водой. Сразу после введения измельченной таблетки препарата Риваксаб®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг или 20 мг, следует ввести через зонд смесь для энтерального питания.

Дети

У детей с массой тела 30 кг и более, не способных проглотить целую таблетку, следует использовать ривароксабан в форме гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Если суспензия для приема внутрь недоступна, при этом препарат Риваксаб® назначен в дозе 15 мг или 20 мг, можно измельчить таблетку с дозировкой 15 мг или 20 мг и смешать ее с водой или мягкой пищей, например, с яблочным пюре, после чего сразу

принять внутрь.

Суспензию для приема внутрь и измельченную таблетку препарата Риваксаб® можно вводить через назогастральный или желудочный зонд для энтерального питания. Перед введением препарата Риваксаб® следует убедиться в правильности установки желудочного зонда. Не следует вводить препарат Риваксаб® в дистальный отдел желудка.

2.3 ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Риваксаб® 15/20 мг как минимум за 24 часа до проведения вмешательства. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечений ввиду применения препарата Риваксаб® и сопоставить с неотложностью вмешательства.

Применение препарата Риваксаб® следует возобновить как можно раньше после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и лечащий врач подтвердил достижение надлежащего гемостаза.

СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих терапию антитромботическими препаратами, существует риск развития эпидуральной, или спинальной гематомы, которая может привести к длительному, или необратимому параличу. Указанный риск могут повышать следующие факторы:

- установка постоянного эпидурального катетера после операции;
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз;
- травма при проведении эпидуральной или спинальной пункции, или проведение повторной эпидуральной, или спинальной пункции.

Пациентов следует регулярно обследовать на наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости мышц нижних конечностей, нарушения дефекации, или мочеиспускания). В случае выявления неврологических нарушений следует в неотложном порядке провести диагностику и лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную пользу от вмешательства и связанные с ним риски с учетом применения антикоагулянтных препаратов, в том числе для профилактики тромбозов. Данные об опыте клинического применения препарата Риваксаб® 15/20 мг в таких обстоятельствах отсутствуют.

Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Риваксаб® и проведении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции следует учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление эпидурального катетера, или люмбальную пункцию лучше всего проводить, когда антикоагулянтный эффект от применения препарата Риваксаб® оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно. При установке или удалении эпидурального катетера, исходя из общих фармакокинетических характеристик

препарата, должно пройти не менее двух периодов полувыведения (т. е. не менее 18 часов у молодых пациентов и 26 часов у пожилых пациентов) с момента приема последней дозы препарата Риваксаб® (см. раздел 5.2 ОХЛП). Следующую дозу препарата Риваксаб® не следует принимать ранее чем через 6 ч после удаления катетера.

В случае травматичной пункции прием ривароксабана следует отложить на 24 ч.

Данные по времени установки или удаления нейроаксиального катетера у детей, принимающих препарат Риваксаб®, отсутствуют. Следует прекратить применение препарата Риваксаб® и рассмотреть применение парентерального антикоагулянта короткого действия.

ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ РИВАКСАБ®

При проведении **терапии по поводу ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА** следует прекратить применение АВК и после достижения значения **МНО 2,5 и менее** начать терапию препаратом Риваксаб®.

МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Риваксаб®, поэтому не следует использовать данный показатель с этой целью. При применении только препарата Риваксаб® регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИВАКСАБ® НА АВК

При переходе с одной терапии на другую важно обеспечить надлежащий уровень антикоагуляции с минимизацией риска кровотечений.

Взрослые и дети

При переходе на АВК препарат Риваксаб® и АВК следует применять одновременно до тех пор, пока МНО не составит как минимум 2,0. В первые два дня переходного периода следует использовать стандартную начальную дозу АВК, после чего дозу АВК следует корректировать в зависимости от значения МНО.

МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Риваксаб®. Тем не менее при одновременном применении препарата Риваксаб® и АВК **МНО следует определять на следующий день непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Риваксаб® (но не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы; если определять МНО раньше, препарат Риваксаб® повлияет на результаты исследования).** МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Риваксаб®.

Дети

Детям, переходящим с препарата Риваксаб® на АВК, необходимо продолжать прием препарата Риваксаб® в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней одновременного применения следует определить МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Риваксаб®.

Рекомендуется продолжать одновременное применение препарата Риваксаб® и АВК до тех пор, пока МНО не достигнет > 2,0.

ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИВАКСАБ®

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Риваксаб® следует начать сразу после прекращения парентеральной терапии.
- Пациенты, получающие парентеральную терапию по фиксированной схеме, например, низкомолекулярным гепарином (НМГ): необходимо прекратить парентеральную терапию и начать применение препарата Риваксаб® за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИВАКСАБ® НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент, когда должна была быть принята следующая доза препарата Риваксаб®.

2.4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Риваксаб® может повышать риск кровотечений. Таким образом, препарат Риваксаб® противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с заболеванием или состоянием, которые считаются значимым фактором риска большого кровотечения. К числу таких состояний могут относиться имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного, или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге, или глазах, недавнее внутрочерепное кровоизлияние, диагностированный, или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов, или серьезные патологии сосудов головного, или спинного мозга;
- пациенты, одновременно получающие терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ (эноксапарин, далтепарин и т. д.), производными гепарина (фондапаринукс и т. д.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатран, апиксабан и т. д.), за исключением особых обстоятельств перехода с такой терапии на терапию препаратом Риваксаб® либо с терапии препаратом Риваксаб® на такую терапию или случаев применения НФГ в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного, или артериального катетера;
- пациенты с заболеванием печени, которое сопровождается коагулопатией и связано с риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В или С по шкале Чайлда — Пью.

Данные о клиническом применении препарата у детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Препарат Риваксаб® также противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;

- применение во время беременности. Женщинам, способным к деторождению, следует принимать меры для предотвращения беременности во время терапии препаратом Риваксаб®;
- применение в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о том, прекратить ли грудное вскармливание или прекратить/приостановить терапию.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому за такими пациентами следует тщательно наблюдать и оценивать их состояние на предмет признаков и симптомов геморрагических осложнений. Решение о назначении терапии таким пациентам следует принимать на основании результатов оценки соотношения пользы терапии и риска кровотечений.

Пациенты с нарушением функции почек

- См. рекомендации для взрослых пациентов с нарушением функции почек в разделе «Рекомендации по выбору схемы применения и дозы препарата».
- У детей и подростков с нарушением функции почек легкой степени (скорость клубочковой фильтрации: 50–80 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы не требуется. Ривароксабан не рекомендован для применения у детей с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (СКФ: менее 50 мл/мин/1,73 м²), поскольку клинические данные о применении препарата в этой группе пациентов отсутствуют.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

- Не рекомендуется применять Риваксаб® одновременно с системными антимикотиками группы азолов (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).
- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, например, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ацетилсалициловой кислотой (АСК), ингибиторами агрегации тромбоцитов, а также селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).
- Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами при их применении в педиатрической популяции не изучено. Представленные выше предупреждения следует также учитывать при применении препарата в педиатрической популяции.

Наличие других факторов риска кровотечений

Как и другие антитромботические препараты, препарат Риваксаб® не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, например, при следующих заболеваниях:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;

- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациенты с искусственными клапанами сердца:

Безопасность и эффективность применения препарата Риваксаб® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Риваксаб® достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Риваксаб® не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

2.5 ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с ограниченным всасыванием при применении у взрослых доз препарата Риваксаб®, превышающих терапевтические (50 мг и выше), ожидается достижение низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения средней концентрации в плазме крови; однако у детей данные о применении препарата в дозах, превышающих терапевтические, отсутствуют. Было обнаружено снижение относительной биодоступности при увеличении дозы (в мг/кг массы тела), на основании чего можно сделать предположение о снижении всасывания препарата в более высоких дозах у детей, даже при его приеме с пищей. Существует специфический антидот (андексанет альфа), устраняющий фармакодинамическое действие ривароксабана (см. общую характеристику лекарственного препарата андексанет альфа), однако он не разрешен к применению у детей. В случае передозировки для снижения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

2.6 ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Если у пациента, получающего препарат Риваксаб®, возникло геморрагическое осложнение, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом.

Индивидуальный план лечения кровотечений может включать в себя следующее:

- симптоматическая терапия, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;
- если кровотечение невозможно остановить каким-либо из указанных выше способов, следует рассмотреть применение специфического антидота ингибиторов фактора Ха (андексанет альфа) или специфического прокоагулянтного препарата, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК), или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Тем не менее в настоящее время имеется очень мало данных о клиническом применении указанных препаратов у взрослых и детей, получающих терапию препаратом

Риваксаб®. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Риваксаб® посредством диализа не ожидается.

2.7 КОАГУЛОГРАММА

При применении препарата Риваксаб® регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется. Тем не менее в отдельных случаях, например, в случае передозировки и при проведении экстренного хирургического вмешательства целесообразно определить концентрацию ривароксабана, если данные об уровне экспозиции препарата необходимы для выбора лечения.

В настоящее время в продаже доступны тест-наборы для определения концентрации ривароксабана с калибровкой для препарата Риваксаб® (ривароксабан) для количественного определения анти-Ха активности. При наличии клинических показаний статус достижения гемостаза можно также оценить на основании протромбинового времени с использованием тест-системы Neoplastin в соответствии с указаниями в общей характеристике лекарственного препарата.

Увеличиваются следующие показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), рассчитанное по ПТВ. Поскольку показатель МНО разрабатывался для оценки влияния АВК на ПТВ, он не подходит для оценки активности препарата Риваксаб®. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Риваксаб® на терапию АВК.

3. ПРОФИЛАКТИКА ВТЭ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ БОЛЬШИМ ОРТОПЕДИЧЕСКИМ ОПЕРАТИВНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ НА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ

3.1 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Рекомендованная доза препарата Риваксаб® составляет 10 мг внутрь **один раз в сутки**. Начальную дозу следует принимать через 6–10 часов после операции при условии достижения гемостаза.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Риваксаб® следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина: 15–29 мл/мин). Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2 ОХЛП).

У взрослых пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или средней (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин) степени, получающих ривароксабан для профилактики ВТЭ при больших ортопедических оперативных вмешательствах на нижних конечностях, коррекции дозы не требуется.

Препарат Риваксаб® следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин), которые одновременно получают другие лекарственные препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (кетоконазол, кларитромицин, эритромицин).

Продолжительность лечения

Продолжительность терапии зависит от индивидуального риска развития венозной тромбозной эмболии у пациента в зависимости от типа ортопедической операции.

- У пациентов после большой операции на тазобедренном суставе рекомендуемая длительность терапии составляет 5 недель.
- У пациентов после большой операции на коленном суставе рекомендуемая длительность терапии составляет 2 недели.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема препарата следует немедленно принять препарат Риваксаб®[®], и на следующий день продолжить прием препарата один раз в сутки, как и ранее. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

3.2 ПРИЕМ ВНУТРЬ

Риваксаб®[®] в дозировке 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Риваксаб®[®] можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь. Измельченные таблетки ривароксабана стабильны в воде и яблочном пюре до 4 часов.

Измельченную таблетку препарата Риваксаб®[®] также можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильности расположения зонда в желудке. Измельченную таблетку следует ввести в небольшом количестве воды через желудочный зонд, затем промыть зонд водой.

3.3 ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Риваксаб®[®] 10 мг как минимум за 24 часа до проведения вмешательства. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечений и сопоставить с неотложностью вмешательства.

Применение препарата Риваксаб®[®] следует возобновить как можно раньше после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и лечащий врач подтвердил достижение надлежащего гемостаза.

СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты для профилактики тромбозных осложнений, существует риск развития эпидуральной, или спинальной гематомы, что может приводить к длительному, или необратимому параличу. Указанный риск могут повышать следующие факторы:

- установка постоянного эпидурального катетера после операции;
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз;

- травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции, или повторная пункция.

Пациентов следует регулярно обследовать на наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости мышц нижних конечностей, нарушения дефекации, или мочеиспускания). В случае выявления неврологических нарушений следует в неотложном порядке провести диагностику и лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную пользу от вмешательства и связанные с ним риски с учетом применения антикоагулянтных препаратов, в том числе для профилактики тромбозов.

Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Риваксаб® и проведении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции следует учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление эпидурального катетера, или люмбальную пункцию лучше всего проводить, когда антикоагулянтный эффект от применения препарата Риваксаб® оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

При установке или удалении эпидурального катетера, исходя из общих фармакокинетических характеристик препарата, должно пройти не менее двух периодов полувыведения, т. е. не менее 18 часов, с момента приема последней дозы препарата Риваксаб® (см. раздел 5.2 ОХЛП). Следующую дозу препарата Риваксаб® не следует принимать ранее чем через 6 ч после удаления катетера.

В случае травматичной пункции прием ривароксабана следует отложить на 24 ч.

ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ РИВАКСАБ®

При проведении **терапии для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА** следует прекратить применение АВК и после достижения значения **МНО 2,5 и менее** начать терапию препаратом Риваксаб®.

МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Риваксаб®, поэтому не следует использовать данный показатель с этой целью. При применении только препарата Риваксаб® регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИВАКСАБ® НА АВК

При переходе с одной терапии на другую важно обеспечить надлежащий уровень антикоагуляции с минимизацией риска кровотечений.

При переходе на АВК препарат Риваксаб® и АВК следует применять одновременно до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$.**

В первые два дня переходного периода следует использовать стандартную начальную дозу АВК, после чего дозу АВК следует корректировать в зависимости от значения МНО.

МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Риваксаб®. Тем не менее при одновременном применении препарата Риваксаб® и АВК **МНО следует определять на следующий день непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Риваксаб® (но не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей**

дозы; если определять МНО раньше, препарат Риваксаб® повлияет на результаты исследования). МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Риваксаб®.

ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИВАКСАБ®

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Риваксаб® следует начать сразу после прекращения парентеральной терапии.
- Пациенты, получающие парентеральную терапию по фиксированной схеме, например, низкомолекулярным гепарином (НМГ): необходимо прекратить парентеральную терапию и начать применение препарата Риваксаб® за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИВАКСАБ® НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент, когда должна была быть принята следующая доза препарата Риваксаб®.

3.4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Риваксаб® может повышать риск кровотечений. Таким образом, Риваксаб® противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с заболеванием или состоянием, которые считаются значимым фактором риска большого кровотечения. К числу таких состояний могут относиться имеющееся или недавнее изъязвление ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного, или спинного мозга, недавняя операция на головном, или спинном мозге, или офтальмологическая операция, недавнее внутрочерепное кровоизлияние, диагностированное, или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозная мальформация, сосудистые аневризмы, или серьезные внутрипозвоночные, или внутримозговые сосудистые нарушения;
- пациенты, одновременно получающие терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ (эноксапарином, далтепарином и т. д.), производными гепарина (фондапаринуксом и т. д.), пероральными антикоагулянтами (варфарином, дабигатрана этексилатом, апиксабаном и т. д.), за исключением особых обстоятельств перехода с такой терапии на терапию препаратом Риваксаб® либо с терапии препаратом Риваксаб® на такую терапию или случаев применения НФГ в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного, или артериального катетера;
- пациенты с заболеванием печени, которое сопровождается коагулопатией и связано с клинически значимым риском кровотечения, включая цирроз печени класса В или С по шкале Чайлда — Пью.

Препарат Риваксаб® также противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- применение во время беременности. Женщинам, способным к деторождению, следует принимать меры для предотвращения беременности во время терапии препаратом Риваксаб®;
- применение в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о том, прекратить ли грудное вскармливание или прекратить / приостановить терапию.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому за такими пациентами следует тщательно наблюдать и оценивать их состояние на предмет признаков и симптомов геморрагических осложнений. У пациентов, получающих ривароксабан для профилактики ВТЭ после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, такой контроль обеспечивается путем регулярного физикального обследования, тщательного наблюдения за отделяемым из послеоперационной раны и периодического определения концентрации гемоглобина. Необъяснимое снижение концентрации гемоглобина или артериального давления является основанием для поиска источника кровотечения. Решение о назначении терапии таким пациентам следует принимать на основании результатов оценки соотношения пользы терапии и риска кровотечений.

- **Пациенты с нарушением функции почек:** см. рекомендации для пациентов с нарушением функции почек в разделе «Рекомендации по выбору схемы применения и дозы препарата».
- **Одновременное применение с другими лекарственными препаратами:**
 - Не рекомендуется применять Риваксаб® одновременно с системными antimикотиками группы азолов (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).
 - Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, например, НПВП, АСК, ингибиторами агрегации тромбоцитов, а также селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).
- **Наличие других факторов риска кровотечений**

Как и другие антитромботические препараты, препарат Риваксаб® не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, например, при следующих заболеваниях:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);

- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.
- **Пациенты с искусственными клапанами сердца:**

Безопасность и эффективность применения препарата Риваксаб® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Риваксаб® достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Риваксаб® не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

3.5 ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с ограниченным всасыванием при применении доз препарата Риваксаб®, превышающих терапевтические (50 мг и выше), ожидается достижение низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения средней концентрации в плазме крови. В случае передозировки для снижения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

3.6 ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Если у пациента, получающего препарат Риваксаб®, возникло геморрагическое осложнение, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом. Индивидуальный план лечения кровотечений может включать в себя следующее:

- симптоматическая терапия, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;
- если кровотечение невозможно остановить каким-либо из указанных выше способов, следует рассмотреть применение специфического антидота ингибиторов фактора Ха (андексанет альфа) или специфического прокоагулянтного препарата, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК), или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт клинического применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих препарат Риваксаб®, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Риваксаб® посредством диализа не ожидается.

3.7 КОАГУЛОГРАММА

При применении препарата Риваксаб® регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется. Тем не менее в отдельных случаях, например, в случае передозировки и при проведении экстренного хирургического вмешательства целесообразно определить концентрацию ривароксабана, если данные об уровне экспозиции препарата необходимы для выбора лечения. В настоящее время в продаже доступны тест-наборы для определения концентрации ривароксабана с калибровкой для препарата Риваксаб® (ривароксабан) для количественного определения анти-Ха активности. При наличии клинических показаний статус достижения гемостаза можно также оценить на основании протромбинового времени с использованием тест-системы Neoplastin в соответствии с

указаниями в общей характеристике лекарственного препарата. Увеличиваются следующие показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), рассчитанное по ПТВ. Поскольку показатель МНО разрабатывался для оценки влияния АВК на ПТВ, он не подходит для оценки активности препарата Риваксаб®. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Риваксаб® на терапию АВК.

4. ВЗРОСЛЫЕ: ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЗАБОЛЕВАНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

4.1 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

При проведении терапии препаратом Риваксаб® в дозе 2,5 мг два раза в сутки следует также ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75–100 мг.

У пациентов с высоким риском ишемических событий с ИБС или ЗПА эффективность и безопасность ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с АСК. У пациентов после недавней процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА эффективность и безопасность ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантным средством ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и краткосрочной терапией клопидогрелом. При необходимости двойная антитромбоцитарная терапия с клопидогрелом должна быть краткосрочной; следует избегать длительной двойной антитромбоцитарной терапии.

Применение в комбинированной терапии с другими антиагрегантными средствами (например, прасугрелом или тикагрелором) не было изучено и не рекомендовано.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина: 50–80 мл/мин) и средней степени (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Препарат Риваксаб® следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КлКр: 15–29 мл/мин) и не рекомендуется применять у пациентов с КлКр < 15 мл/мин.

Препарат Риваксаб® следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени (КлКр: 30–49 мл/мин), которые одновременно получают другие лекарственные препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (кетоконазол, кларитромицин, эритромицин).

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения следует определять индивидуально с учетом результатов плановых обследований и соотношения риска развития тромботических осложнений и риска кровотечений.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска дозы пациенту следует продолжить применение препарата Риваксаб® в дозе 2,5 мг по стандартной схеме, начиная со следующего запланированного времени приема препарата. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

4.2 ПРИЕМ ВНУТРЬ

Препарат Риваксаб® в дозировке 2,5 мг можно принимать независимо от приема пищи. Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Риваксаб® можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь. Измельченные таблетки ривароксабана стабильны в воде и яблочном пюре до 4 часов.

Измельченную таблетку препарата Риваксаб® также можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильности расположения зонда в желудке. Измельченную таблетку следует ввести в небольшом количестве воды через желудочный зонд, затем промыть зонд водой.

4.3 ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Риваксаб® 2,5 мг как минимум за 12 часов до проведения вмешательства. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечений ввиду применения препарата Риваксаб® и сопоставить с неотложностью вмешательства. Применение препарата Риваксаб® следует возобновить как можно раньше после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и лечащий врач подтвердил достижение надлежащего гемостаза.

СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих терапию антитромботическими препаратами, существует риск развития эпидуральной, или спинальной гематомы, которая может привести к длительному, или необратимому параличу. Указанный риск могут повышать следующие факторы:

- установка постоянного эпидурального катетера после операции;
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз;
- травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции, или повторная пункция.

Пациентов следует регулярно обследовать на наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости мышц нижних конечностей, нарушения дефекации, или мочеиспускания). В случае выявления

неврологических нарушений следует в неотложном порядке провести диагностику и лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную пользу от вмешательства и связанные с ним риски с учетом применения антикоагулянтных препаратов, в том числе для профилактики тромбозов.

Данные о клиническом применении препарата Риваксаб® 2,5 мг только с АСК или АСК и клопидогрелом, или тиклопидином в указанных ситуациях отсутствуют. Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Риваксаб® и проведении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции следует учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление эпидурального катетера, или люмбальную пункцию лучше всего проводить, когда антикоагулянтный эффект от применения препарата Риваксаб® оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно. Применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить в соответствии с указаниями в инструкции по медицинскому применению препарата, предоставляемой производителем.

ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ РИВАКСАБ®

МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Риваксаб®, поэтому не следует использовать данный показатель с этой целью. При применении только препарата Риваксаб® регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИВАКСАБ® НА АВК

При переходе с одной терапии на другую важно обеспечить надлежащий уровень антикоагуляции с минимизацией риска кровотечений.

При переходе на АВК препарат Риваксаб® и АВК следует применять одновременно до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$** . В первые два дня переходного периода следует использовать стандартную начальную дозу АВК, после чего дозу АВК следует корректировать в зависимости от значения МНО.

МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Риваксаб®. Тем не менее при одновременном применении препарата Риваксаб® и АВК **МНО следует определять на следующий день, непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Риваксаб® (но не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы; если определять МНО раньше, Риваксаб® повлияет на результаты исследования).** МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Риваксаб®.

ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИВАКСАБ®

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Риваксаб® следует начать сразу после прекращения парентеральной терапии.
- Пациенты, получающие парентеральную терапию по фиксированной схеме, например, низкомолекулярным гепарином (НМГ): необходимо прекратить

парентеральную терапию и начать применение препарата Риваксаб® за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИВАКСАБ® НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент, когда должна была быть принята следующая доза препарата Риваксаб®.

4.4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Риваксаб® может повышать риск кровотечений. Таким образом, Риваксаб® противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с заболеванием или состоянием, которые считаются значимым фактором риска большого кровотечения. Например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного, или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге, или глазах, недавнее внутрочерепное кровоизлияние, диагностированный, или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов, или серьезные патологии сосудов головного, или спинного мозга;
- пациенты, одновременно получающие терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ (эноксапариннатрия, далтепарин натрия и т. д.), производными гепарина (фондапаринукс натрия и т. д.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатран этексилат, апиксабан и т. д.), за исключением особых обстоятельств перехода с такой терапии на терапию препаратом Риваксаб® либо с терапии препаратом Риваксаб® на такую терапию или случаев применения НФГ в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного, или артериального катетера;
- пациенты с заболеванием печени, которое сопровождается коагулопатией и связано с риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В или С по шкале Чайлда — Пью;
- пациенты с ОКС, которые перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и в настоящее время получают антиагрегантную терапию.

Одновременное применение препарата Риваксаб® 2,5 мг с АСК по поводу ИБС/ЗПА противопоказано пациентам с геморрагическим или лакунарным инсультом в анамнезе или любым другим типом инсульта в течение последнего месяца.

Препарат Риваксаб® также противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- применение во время беременности. Женщинам, способным к деторождению, следует принимать меры для предотвращения беременности во время терапии препаратом Риваксаб®;
- применение в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о том, прекратить ли грудное вскармливание или прекратить / приостановить терапию.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому за такими пациентами следует тщательно наблюдать и оценивать их состояние на предмет признаков и симптомов геморрагических осложнений. При назначении препарата таким пациентам следует оценить пользу от терапии с точки зрения профилактики атеротромботических осложнений. Необъяснимое снижение концентрации гемоглобина или артериального давления является основанием для поиска источника кровотечения.

- **Пациенты с ИБС/ЗПА:**

Если необходимо провести двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию у пациентов с острым тромботическим событием или после вмешательства на сосудах, следует оценить целесообразность продолжения терапии препаратом Риваксаб® в дозе 2,5 мг два раза в сутки в зависимости от типа события, или вмешательства и схемы антитромбоцитарной терапии.

- **Пациенты с нарушением функции почек:** см. рекомендации для пациентов с нарушением функции почек в разделе «Рекомендации по выбору схемы применения и дозы препарата».

- **Одновременное применение с другими лекарственными препаратами**

- Не рекомендуется применять Риваксаб® одновременно с системными antimикотиками группы азолов (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).
- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, например, НПВП, АСК, ингибиторами агрегации тромбоцитов, а также селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).
- Одновременное применение НПВП у пациентов, получающих лечение ривароксабаном или АСК по поводу ИБС, или ЗПА, допускается только в том случае, если польза от терапии превышает связанный с ней риск кровотечений.

- **Наличие других факторов риска кровотечений**

Как и другие антитромботические препараты, препарат Риваксаб® не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, например, при следующих заболеваниях:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.

- **Пациенты с искусственными клапанами сердца:**

Безопасность и эффективность применения препарата Риваксаб® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Риваксаб® достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Препарат Риваксаб® не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

- **Препарат Риваксаб® следует с осторожностью применять у пациентов с ИБС/ЗПА.**

Следует с осторожностью применять препарат Риваксаб® у следующих пациентов с ИБС/ЗПА:

- в возрасте 75 лет и старше, если принимается вместе с АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином. В период лечения следует регулярно оценивать соотношение пользы терапии и связанных с ней рисков у конкретного пациента;
- с низкой массой тела (менее 60 кг), если принимается вместе с АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином;
- у пациентов с ИБС и тяжелой симптомной сердечной недостаточностью. Согласно данным исследований, у таких пациентов польза от терапии препаратом Риваксаб® может быть снижена (подробнее см. раздел 5.1 ОХЛП.)

4.5 ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с ограниченным всасыванием при применении доз препарата Риваксаб®, превышающих терапевтические (50 мг и выше), ожидается достижение низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения средней концентрации в плазме крови. В случае передозировки для снижения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

4.6 ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Если у пациента, получающего препарат Риваксаб®, возникло геморрагическое осложнение, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом. Индивидуальный план лечения кровотечений может включать в себя следующее:

- симптоматическая терапия, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;
- если кровотечение невозможно остановить каким-либо из указанных выше способов, следует рассмотреть применение специфического антидота ингибиторов фактора Ха (андексанет альфа) или специфического прокоагулянтного препарата, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК), или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт клинического применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих препарат Риваксаб®, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Риваксаб® посредством диализа не ожидается.

4.7 КОАГУЛОГРАММА

При применении препарата Риваксаб® регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется. Тем не менее в отдельных случаях, например, в случае передозировки и при проведении экстренного хирургического вмешательства целесообразно определить концентрацию ривароксабана, если данные об уровне экспозиции препарата необходимы для выбора лечения.

В настоящее время в продаже доступны тест-наборы для определения концентрации ривароксабана с калибровкой для препарата Риваксаб® (ривароксабан) для количественного определения анти-Ха активности. При наличии клинических показаний статус достижения гемостаза можно также оценить на основании протромбинового времени с использованием тест-системы Neoplastin в соответствии с указаниями в общей характеристике лекарственного препарата.

Увеличиваются следующие показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), рассчитанное по ПТВ. Поскольку показатель МНО разрабатывался для оценки влияния АВК на ПТВ, он не подходит для оценки активности препарата Риваксаб®. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Риваксаб® на терапию АВК.

5. ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у взрослых пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или с АСК и тиенопиридинами - клопидогрелом, или тиклопидином.

5.1 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

В период лечения необходимо регулярно обследовать пациента для оценки индивидуального риска развития ишемических событий и риска кровотечений. Ввиду ограниченного объема данных о применении препарата в течение 24 месяцев решение о продлении лечения более чем на 12 месяцев следует принимать в индивидуальном порядке.

Рекомендованная доза препарата Риваксаб® составляет 2,5 мг **два раза в сутки**, при этом лечение следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лечение препаратом Риваксаб® следует начинать минимум через 24 ч после госпитализации. Прием препарата Риваксаб® следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

В дополнение к терапии препаратом Риваксаб®, 2,5 мг, пациентам следует ежедневно принимать АСК в дозе 75–100 мг или АСК в дозе 75–100 мг в комбинации с клопидогрелом в суточной дозе 75 мг, или тиклопидином в стандартной суточной дозе.

Одновременная терапия другими антитромбоцитарными препаратами (например, прасугрелом или тикагрелором) не изучалась, и ее проведение не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Риваксаб® следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина: 15–29 мл/мин), поскольку имеются некоторые данные о значимом повышении концентрации препарата в плазме крови, что повышает риск кровотечений. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина: 50–80 мл/мин) и средней степени (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Препарат Риваксаб® следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина: 30–49 мл/мин), которые одновременно получают терапию другими лекарственными препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Продолжительность лечения

В период лечения необходимо регулярно обследовать пациента для оценки индивидуального риска развития ишемических осложнений и риска кровотечений. Ввиду ограниченного объема данных о применении препарата в течение 24 месяцев решение о продлении лечения более чем на 12 месяцев следует принимать в индивидуальном порядке.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска дозы пациенту следует продолжить применение препарата Риваксаб® в дозе 2,5 мг по стандартной схеме, начиная со следующего запланированного времени приема препарата. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

5.2 ПРИЕМ ВНУТРЬ

Препарат Риваксаб® в дозировке 2,5 мг можно принимать независимо от приема пищи. Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Риваксаб® можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь. Измельченные таблетки ривароксабана стабильны в воде и яблочном пюре до 4 часов.

Измельченную таблетку препарата Риваксаб® также можно вводить через желудочный зонд после подтверждения правильности расположения зонда в желудке. Измельченную таблетку следует ввести в небольшом количестве воды через желудочный зонд, затем промыть зонд водой.

5.3 ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Риваксаб® 2,5 мг как минимум за 12 часов до проведения вмешательства. Если

процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечений ввиду применения препарата Риваксаб® и сопоставить с неотложностью вмешательства.

Применение препарата Риваксаб® следует возобновить как можно раньше после проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и лечащий врач подтвердил достижение надлежащего гемостаза.

СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих терапию антитромботическими препаратами, существует риск развития эпидуральной, или спинальной гематомы, которая может привести к длительному, или необратимому параличу. Указанный риск могут повышать следующие факторы:

- установка постоянного эпидурального катетера после операции;
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз;
- травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции, или повторная пункция.

Пациентов следует регулярно обследовать на наличие признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости мышц нижних конечностей, нарушения дефекации, или мочеиспускания). В случае выявления неврологических нарушений следует в неотложном порядке провести диагностику и лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную пользу от вмешательства и связанные с ним риски с учетом применения антикоагулянтных препаратов, в том числе для профилактики тромбозов.

Данные о клиническом применении препарата Риваксаб® 2,5 мг только с АСК или АСК и клопидогрелом, или тиклопидином в указанных ситуациях отсутствуют. Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Риваксаб® и проведении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции следует учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление эпидурального катетера, или люмбальную пункцию лучше всего проводить, когда антикоагулянтный эффект от применения препарата Риваксаб® оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно. Применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить в соответствии с указаниями в инструкции по медицинскому применению препарата, предоставляемой производителем.

ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ РИВАКСАБ®

МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Риваксаб®, поэтому не следует использовать данный показатель с этой целью. При применении только препарата Риваксаб® регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИВАКСАБ® НА АВК

При переходе с одной терапии на другую важно обеспечить надлежащий уровень

антикоагуляции с минимизацией риска кровотечений.

При переходе на АВК препарат Риваксаб® и АВК следует применять одновременно до тех пор, пока **МНО не достигнет $\geq 2,0$** .

В первые два дня переходного периода следует использовать стандартную начальную дозу АВК, после чего дозу АВК следует корректировать в зависимости от значения МНО.

МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Риваксаб®. Тем не менее при одновременном применении препарата Риваксаб® и АВК **МНО следует определять на следующий день, непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Риваксаб® (но не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы; если определять МНО раньше, Риваксаб® повлияет на результаты исследования).** МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Риваксаб®.

ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИВАКСАБ®

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Риваксаб® следует начать сразу после прекращения парентеральной терапии.
- Пациенты, получающие парентеральную терапию по фиксированной схеме, например, низкомолекулярным гепарином (НМГ): необходимо прекратить парентеральную терапию и начать применение препарата Риваксаб® за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИВАКСАБ® НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент, когда должна была быть принята следующая доза препарата Риваксаб®.

5.4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Риваксаб® может повышать риск кровотечений. Таким образом, препарат Риваксаб® противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с заболеванием или состоянием, которые считаются значимым фактором риска большого кровотечения. Например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного, или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге, или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный, или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов, или серьезные патологии сосудов головного, или спинного мозга;
- пациенты, одновременно получающие терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ (эноксапарин натрия, далтепарин натрия и т. д.), производными гепарина (фондапаринукс натрия и т. д.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатран этексилат, апиксабан и т. д.),

за исключением особых обстоятельств перехода с такой терапии на терапию препаратом Риваксаб® либо с терапии препаратом Риваксаб® на такую терапию или случаев применения НФГ в дозах, необходимых для обеспечения центрального функционирования венозного, или артериального катетера;

- пациенты с заболеванием печени, которое сопровождается коагулопатией и связано с риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В или С по шкале Чайлда — Пью;
- пациенты с ОКС, которые перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и в настоящее время получают антиагрегантную терапию.

Препарат Риваксаб® также противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ;
- применение во время беременности. Женщинам, способным к деторождению, следует принимать меры для предотвращения беременности во время терапии препаратом Риваксаб®;
- применение в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение о том, прекратить ли грудное вскармливание или прекратить / приостановить терапию.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Риск развития кровотечений увеличивается с возрастом. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому за такими пациентами следует тщательно наблюдать и оценивать их состояние на предмет признаков и симптомов геморрагических осложнений.

При назначении препарата таким пациентам следует оценить пользу от терапии с точки зрения профилактики атеротромботических осложнений. Необъяснимое снижение концентрации гемоглобина или артериального давления является основанием для поиска источника кровотечения.

- **Пациенты с нарушением функции почек:** см. рекомендации для пациентов с нарушением функции почек в разделе «Рекомендации по выбору схемы применения и дозы препарата».
- **Одновременное применение с другими лекарственными препаратами**
 - Не рекомендуется применять Риваксаб® одновременно с системными антимикотиками группы азолов (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).
 - Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, например, НПВП, АСК, ингибиторами агрегации тромбоцитов, а также селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).
 - Пациенты, получающие терапию препаратом Риваксаб® в комбинации с АСК или терапию препаратом Риваксаб® в комбинации с АСК и клопидогрелом/тиклопидином после ОКС, одновременно могут получать НПВП

только при условии, что польза от такой терапии превышает связанный с ней риск кровотечений.

- Взаимодействие с эритромицином, кларитромицином и флуконазолом, вероятно, не имеет клинического значения у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов в группе высокого риска (рекомендации по применению препарата у пациентов с нарушением функции почек см. выше).

- **Наличие других факторов риска кровотечений**

Как и другие антитромботические препараты, препарат Риваксаб® не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, например, при следующих заболеваниях:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.

- **Пациенты с искусственными клапанами сердца:**

Безопасность и эффективность применения препарата Риваксаб® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Риваксаб® достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Препарат Риваксаб® не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

- **Препарат Риваксаб® следует с осторожностью применять у пациентов с ОКС.**

Следует с осторожностью применять Риваксаб® у пациентов с ОКС:

- в возрасте 75 лет и старше, если принимается вместе с АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином. В период лечения следует регулярно оценивать соотношение пользы терапии и связанных с ней рисков у конкретного пациента;
- с низкой массой тела (менее 60 кг), если принимается вместе с АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином;
- одновременная терапия препаратом Риваксаб® и антиагрегантными препаратами по поводу ОКС противопоказана пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе.

5.5 ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с ограниченным всасыванием при применении доз препарата Риваксаб®, превышающих терапевтические (50 мг и выше), ожидается достижение низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения средней концентрации в плазме крови. В случае передозировки для снижения всасывания препарата можно применять активированный уголь.

5.6 ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Если у пациента, получающего препарат Риваксаб[®], возникло геморрагическое осложнение, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом.

Индивидуальный план лечения кровотечений может включать в себя следующее:

- симптоматическая терапия, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;
- если кровотечение невозможно остановить каким-либо из указанных выше способов, следует рассмотреть применение специфического антидота ингибиторов фактора Ха (андексанет альфа) или специфического прокоагулянтного препарата, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК), или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Тем не менее в настоящее время имеется очень мало данных о клиническом применении указанных препаратов у взрослых и детей, получающих терапию препаратом Риваксаб[®]. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Риваксаб[®] посредством диализа не ожидается.

5.7 КОАГУЛОГРАММА

При применении препарата Риваксаб[®] регулярного мониторинга свертываемости крови не требуется. Тем не менее в отдельных случаях, например, в случае передозировки и при проведении экстренного хирургического вмешательства целесообразно определить концентрацию препарата Риваксаб[®], если данные об уровне экспозиции препарата необходимы для выбора лечения.

В настоящее время в продаже доступны тест-наборы для определения концентрации ривароксабана с калибровкой для препарата Риваксаб[®] (ривароксабан) для количественного определения анти-Ха активности. При наличии клинических показаний статус достижения гемостаза можно также оценить на основании протромбинового времени с использованием тест-системы Neoplastin в соответствии с указаниями в общей характеристике лекарственного препарата.

Увеличиваются следующие показатели коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), рассчитанное по ПТВ. Поскольку показатель МНО разрабатывался для оценки влияния АВК на ПТВ, он не подходит для оценки активности препарата Риваксаб[®]. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Риваксаб[®] на терапию АВК.

СВОДНАЯ ТАБЛИЦА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЫБОРУ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Более подробную информацию см. в ОХЛП.

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ ¹	СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ¹	ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ¹
<p>Профилактика инсульта и системной тромбэмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения</p>	<p>Риваксаб® 20 мг один раз в сутки.</p> <p>Нарушение функции почек при КлКр 15–49 мл/мин^а: Риваксаб® 15 мг один раз в сутки.</p>	<p>ЧКВ с установкой стента (не более 12 месяцев): Риваксаб® 15 мг один раз в сутки + ингибитор P2Y12 (например, клопидогрел). Риваксаб® 10 мг один раз в сутки + ингибитор P2Y12 (например, клопидогрел) у пациентов с нарушением функции почек (КлКр: 30–49 мл/мин^а).</p>
<p>Лечение ТГВ и ТЭЛА^б и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА</p>	<p>день 1–21: Риваксаб® 15 мг два раза в сутки. день 22 и далее: Риваксаб® 20 мг один раз в сутки.</p> <p>Нарушение функции почек, КлКр: 15–49 мл/мин: день 1–21: Риваксаб® 15 мг два раза в сутки. день 22 и далее: Риваксаб® 15 мг один раз в сутки, если риск кровотечений у пациента превышает риск развития рецидива.</p>	
	<p>Долгосрочная профилактика рецидивов После как минимум 6 месяцев лечения: Риваксаб® 10 мг один раз в сутки.</p>	
<p>Лечение и профилактика ВТЭ у детей и подростков. Схема применения и доза препарата зависит от массы тела</p>	<p>У детей с массой тела от 30 до 50 кг: рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в сутки. У детей с массой тела 50 кг и более: рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.</p> <p>На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу</p>	
<p>Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после большого ортопедического оперативного вмешательства</p>	<p>Риваксаб® 10 мг один раз в сутки. Большая операция на тазобедренном суставе: длительность лечения — 5 недель Большая операция на коленном суставе: длительность лечения — 2 недели</p>	
<p>Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и</p>	<p>Риваксаб® 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК 75–100 мг/сутки</p>	

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ ¹	СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ¹	ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ¹
<p>смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у взрослых пациентов с ИБС или ЗПА в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой</p>		
<p>Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у взрослых пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами - клопидогрелом или тиклопидином</p>	<p>Риваксаб® 2,5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартной антитромбоцитарной терапией (только АСК в дозе 75–100 мг/сутки или АСК в дозе 75–100 мг/сутки + клопидогрел в дозе 75 мг/сутки или тиклопидин в стандартной дозе)</p>	

Риваксаб® 15 мг и 20 мг следует принимать с пищей.

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Риваксаб® можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь.

^a Следует с осторожностью применять у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин и у пациентов с нарушением функции почек, которые одновременно получают другие лекарственные препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови.

^b Не рекомендуется применять в качестве альтернативы терапии нефракционированным гепарином у пациентов с ТЭЛА, у которых наблюдается нестабильная гемодинамика или которым могут провести тромболитическую терапию или тромбэмболектомию из легочной артерии.

Источник: 1. Риваксаб® (ривароксабан). Общая характеристика лекарственного препарата, утвержденная Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Локальная версия 2.0

Дата утверждения национальным уполномоченным органом: ДД.ММ.ГГГГ.