

## РУКОВОДСТВО

### ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

по применению лекарственного препарата Ривароксабан-ЭТ\*\*

#### с целью минимизации риска кровотечения

Данный обучающий материал предназначен для дальнейшей минимизации риска **кровотечения**, связанного с применением препарата Ривароксабан-ЭТ, и для того, чтобы помочь специалистам в области здравоохранения контролировать этот риск\*.

Данное руководство не заменяет Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) Ривароксабан-ЭТ. Полную информацию о медицинском применении препарата смотрите в ОХЛП. Электронная версия ОХЛП доступна на сайте реестра ОХЛП и ЛВ ЕАЭС (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России): [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

Для осуществления постоянного контроля соотношения «польза-риск» лекарственного препарата специалисты в области здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Веб-сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

О нежелательных реакциях можно также сообщать в компанию ООО «Эндокринные технологии» по следующим контактными данным:

Электронная почта: [pv@endotech-pharm.ru](mailto:pv@endotech-pharm.ru)

Телефон: +7 (495) 230-07-20.

\* Не является рекламным материалом

\*\* ОХЛП «Ривароксабан-ЭТ» отличаются в зависимости от применяемой дозировки (10 мг и 15 мг/20 мг)

**СОДЕРЖАНИЕ**

<b>ПАМЯТКА ПАЦИЕНТА .....</b>	<b>3</b>
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ .....</b>	<b>3</b>
<i>Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения .....</i>	<i>3</i>
<i>Пациенты с почечной недостаточностью .....</i>	<i>3</i>
<i>Продолжительность лечения .....</i>	<i>3</i>
<i>Действия при пропуске приема доз .....</i>	<i>4</i>
<i>Пациенты, которым проводится ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) со стентированием .....</i>	<i>4</i>
<i>Пациенты, которым проводится кардиоверсия .....</i>	<i>4</i>
<i>Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов, а также лечение и профилактика рецидивов ВТЭ (венозная тромбоэмболия) у детей и подростков .....</i>	<i>4</i>
<i>Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков .....</i>	<i>5</i>
<i>Пациенты с почечной недостаточностью .....</i>	<i>5</i>
<i>Продолжительность лечения .....</i>	<i>6</i>
<i>Пропуск приема препарата .....</i>	<i>6</i>
<i>Профилактика ВТЭ у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях .....</i>	<i>7</i>
<i>Продолжительность лечения .....</i>	<i>7</i>
<i>Пропуск приема .....</i>	<i>7</i>
<i>Прием внутрь .....</i>	<i>7</i>
<i>Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств кроме операций по замене тазобедренного или коленного сустава .....</i>	<i>8</i>
<i>Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция .....</i>	<i>8</i>
<i>Переход с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Ривароксабан-ЭТ .....</i>	<i>9</i>
<i>Переход с препарата Ривароксабан-ЭТ на лечение антагонистами витамина К (АВК) .....</i>	<i>9</i>
<i>Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан-ЭТ .....</i>	<i>10</i>
<i>Переход с препарата Ривароксабан-ЭТ на парентеральные антикоагулянты .....</i>	<i>10</i>
<i>Популяции, потенциально подверженные повышенному риску кровотечения .....</i>	<i>10</i>
<i>Пациенты с почечной недостаточностью .....</i>	<i>11</i>
<i>Пациенты, одновременно получающие другие лекарственные препараты .....</i>	<i>11</i>
<i>Другие факторы повышенного риска развития кровотечения .....</i>	<i>11</i>
<i>Пациенты с онкологическими заболеваниями .....</i>	<i>12</i>
<i>Другие противопоказания .....</i>	<i>12</i>
<i>Передозировка .....</i>	<i>12</i>
<i>Анализ на свертываемость крови .....</i>	<i>13</i>
<i>Дозировка для взрослых .....</i>	<i>13</i>
<i>Дозировка для детей и подростков .....</i>	<i>15</i>

## ПАМЯТКА ПАЦИЕНТА

С помощью памятки следует объяснить пациенту или лицам, осуществляющим уход, значение антикоагулянтной терапии, акцентируя внимание на:

- важности соблюдения режима лечения;
- последствиях лечения антикоагулянтами;
- приеме лекарственного препарата во время приема пищи (только для 15 мг и для 20 мг);
- признаках или симптомах кровотечения;
- ситуациях, когда необходимо обратиться за медицинской помощью.

Памятка пациента содержит информацию для врачей и стоматологов о применении пациентом антикоагулянтов и контактную информацию для связи в экстренных случаях.

Пациенту необходимо разъяснить, что ему следует всегда иметь при себе памятку и показывать ее каждому медицинскому специалисту. Кроме того, важно проинструктировать пациента о том, чтобы он подчеркнул в памятке принимаемую им дозировку препарата.

Дополнительные экземпляры памятки пациента и (или) руководства для врача можно запросить в компании ООО «Эндокринные технологии» по электронной почте [rv@endotech-pharm.ru](mailto:rv@endotech-pharm.ru) или по телефону +7 (495) 230-07-20. Эти материалы предоставляются в электронном формате.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

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

Рекомендуемая доза для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более факторами риска составляет 20 мг один раз в сутки.

#### ***Пациенты с почечной недостаточностью***

Для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) 30-49 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день. Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме крови у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 15-29 мл/мин). Для этой категории пациентов препарат Ривароксабан-ЭТ следует применять с осторожностью. Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КК.

#### ***Продолжительность лечения***

Терапия препаратом Ривароксабан-ЭТ должна рассматриваться как долговременное лечение при условии, что польза от профилактики инсульта и системной тромбоэмболии превышает риск кровотечения. В течение всего периода лечения рекомендуется

клиническое наблюдение за пациентами в соответствии со стандартом проведения антикоагулянтной терапии.

### ***Действия при пропуске приема доз***

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан-ЭТ и на следующий день продолжать регулярный прием препарата, в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

### ***Пациенты, которым проводится ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) со стентированием***

Решение о выборе дозы препарата Ривароксабан-ЭТ 20 мг или 15 мг 1 раз в день (15 мг или 10 мг при КК 30-49 мл/мин соответственно) принимается лечащим врачом. Имеются ограниченные данные об опыте применения ривароксабана в уменьшенной дозе 15 мг 1 раз в день (или 10 мг 1 раз в день для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y12 в течение максимум 12 месяцев у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым необходим прием пероральных антикоагулянтов и перенесших ЧКВ со стентированием.

### ***Пациенты, которым проводится кардиоверсия***

Применение Ривароксабана-ЭТ допустимо как для инициации, так и для продолжения терапии у больных, которым планируется проведение кардиоверсии. Если кардиоверсия проводится под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) у пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, необходимо начать прием Ривароксабана-ЭТ не позднее, чем за 4 часа до процедуры, чтобы гарантировать достаточный уровень антикоагуляции. Перед проведением кардиоверсии у всех больных следует убедиться, что они приняли назначенную дозу Ривароксабана-ЭТ. Решения о начале и продолжительности лечения должны основываться на актуальных руководствах и рекомендациях по антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающихся кардиоверсии.

## **Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов, а также лечение и профилактика рецидивов ВТЭ (венозная тромбоэмболия) у детей и подростков**

### ***Взрослые***

Для терапии острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) предлагается следующая схема: в течение первых трех недель – 15 мг дважды в сутки, затем переход на поддерживающую дозу 20 мг однократно в день для продолжения лечения и предотвращения повторных эпизодов ТГВ и ТЭЛА.

Если требуется более длительная профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после не менее полугода терапии по поводу тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии), рекомендуется Ривароксабан-ЭТ в дозировке 10 мг\* один раз в день. Для пациентов с повышенным риском повторного ТГВ или ТЭЛА, включая лиц с серьезными сопутствующими патологиями или рецидивами ТГВ/ТЭЛА на фоне длительной профилактики Ривароксабаном-ЭТ в дозе 10 мг один раз в день, следует рассмотреть

возможность увеличения дозы Ривароксабана-ЭТ до 20 мг один раз в день. Не рекомендуется начинать терапию ТГВ или ТЭЛА с дозы Ривароксабана-ЭТ 10 мг в течение первых шести месяцев.

\* Рекомендуемую схему применения препарата для пациентов с ТГВ/ТЭЛА и почечной недостаточностью средней или тяжелой степени см. далее.

### ***Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков***

Лечение препаратом Ривароксабан-ЭТ у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии. Дозу препарата Ривароксабан-ЭТ для детей и подростков рассчитывают 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.

Рекомендуемая доза препарата Ривароксабан-ЭТ для детей:

Лекарственная форма	Масса тела (кг)		Схема (один раз в сутки)	Общая суточная доза (1 мг = 1 мл)
	Мин	Макс		
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	30	< 50	15 мг	15 мг
	≥ 50		20 мг	20 мг

На регулярной основе необходимо контролировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения оптимальной терапевтической дозы. Увеличение дозы должно происходить только на основании изменения массы тела.

### ***Пациенты с почечной недостаточностью***

#### Взрослые

Пациенты с почечной недостаточностью средней (КК - 30-49 мл/мин) или тяжелой (КК - 15-29 мл/мин) степени, получающие лечение по поводу ТГВ, ТЭЛА, а также для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, в течение первых 3 недель должны принимать Ривароксабан-ЭТ в дозе 15 мг два раза в сутки.

Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ривароксабан-ЭТ составит 20 мг один раз в день, возможно предусмотреть снижение дозы до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата Ривароксабан-ЭТ в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и не изучались в клинических исследованиях. Если рекомендуемая доза составляет 10 мг в день, коррекции дозы не требуется.

Препарат Ривароксабан-ЭТ следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК - 15-29 мл/мин) и не рекомендуется применять у пациентов с уровнем КК < 15 мл/мин.

Препарат Ривароксабан-ЭТ следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью, которые одновременно получают другие лекарственные препараты, которые способствуют повышению концентрации ривароксабана в плазме крови.

### Дети

У детей и подростков с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации 50-80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) коррекция дозы не требуется на основании данных исследований во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции.

Препарат Ривароксабан-ЭТ не рекомендуется к применению у детей со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в связи с отсутствием клинических данных.

### ***Продолжительность лечения***

#### Взрослые

Короткая продолжительность курса лечения (минимум 3 месяца) должна быть рассмотрена для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированными серьезными обратимыми факторами риска, т. е. предшествующее серьезное хирургическое вмешательство или травма. Более длительный период лечения должен быть рассмотрен для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, не связанными с серьезными обратимыми факторами риска, с неспровоцированным ТГВ или ТЭЛА, или с ТГВ, или ТЭЛА в анамнезе.

#### Дети

Терапия препаратом Ривароксабан-ЭТ у детей и подростков должна продолжаться по крайней мере в течение 3 месяцев. Длительность лечения может быть увеличена до 12 месяцев в случае клинической необходимости. Данные в пользу снижения дозы у детей после 6 месяцев терапии отсутствуют. Соотношение «польза - риск» при длительности терапии свыше 3 месяцев должно оцениваться индивидуально, принимая во внимание риск рецидива тромбоза и потенциальный риск кровотечения.

### ***Пропуск приема препарата***

#### Взрослые

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в день (дни лечения 1-21), пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан-ЭТ для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата 15 мг два раза в день, в соответствии с рекомендованным режимом. Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования один раз в день, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан-ЭТ и на следующий день продолжать регулярный прием препарата, в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу в один день для компенсации пропущенной дозы.

#### Дети

Пропущенную дозу необходимо принять сразу, как только факт пропуска дозы будет установлен, но только если это произошло в тот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить эту дозу и продолжить прием на следующий день, в соответствии с предписанием врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

### **Профилактика ВТЭ у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях**

Рекомендованная доза препарата Ривароксабан-ЭТ составляет 10 мг 1 раз в день. Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза.

#### ***Продолжительность лечения***

Продолжительность лечения зависит от индивидуального риска возникновения венозной тромбоэмболии у пациента, который определяется типом ортопедической операции:

- для пациентов после большой операции на тазобедренном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель;
- для пациентов после большой операции на коленном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.

#### ***Пропуск приема***

В случае пропуска приема препарата пациенту следует принять таблетку препарата Ривароксабан-ЭТ немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в день, как и ранее.

#### ***Прием внутрь***

- Таблетки Ривароксабан-ЭТ 10 мг можно принимать вне зависимости от приема пищи, запивая достаточным количеством воды.
- Таблетки Ривароксабан-ЭТ 15 мг и 20 мг следует принимать с пищей, запивая достаточным количеством воды. Прием препарата в указанных дозах с пищей обеспечивает необходимое всасывание препарата, гарантируя высокую пероральную биодоступность.

#### **Взрослые**

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ривароксабан-ЭТ может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и пероральным приемом. После приема измельченной таблетки препарата Ривароксабан-ЭТ 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи. Измельченная таблетка препарата Ривароксабан-ЭТ может быть введена через назогастральный или желудочный зонд.

#### **Дети**

Если ребенок с массой тела не менее 30 кг, которому назначен препарат Ривароксабан-ЭТ не способен проглотить таблетку целиком, назначают прием таблетки дозировкой 15 мг или 20 мг, которая измельчена и смешана с водой или яблочным пюре, непосредственно перед применением и пероральным приемом. Измельченная таблетка препарата Ривароксабан-ЭТ может быть введена через назогастральный или желудочный зонд. Перед введением

препарата Ривароксабан-ЭТ следует убедиться в правильном расположении зонда в желудке.

### **Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств кроме операций по замене тазобедренного или коленного сустава**

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Ривароксабан-ЭТ следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства и на основании заключения врача. Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства. Прием препарата Ривароксабан-ЭТ следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и при наличии адекватного гемостаза.

### **Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция**

При выполнении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу. Риск этих событий может повышаться при постоперационном применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции или повторная пункция также могут повышать риск.

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

Врач должен сопоставить потенциальную пользу и относительный риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов.

Опыт клинического применения ривароксабана в дозировках 15 мг и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или спинномозговую пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно и должно оцениваться, в сравнении со срочностью диагностической процедуры.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного периода полувыведения, т. е. не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы ривароксабана для молодых взрослых

пациентов и не ранее чем через 26 часов для пожилых пациентов. После извлечения эпидурального катетера должно пройти как минимум 6 часов до приема следующей дозы ривароксабана.

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

Данные по времени установки или удаления нейроаксиального катетера у детей, принимающих ривароксабан, отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием ривароксабана и рассмотреть парентеральный антикоагулянт короткого действия.

### Переход с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Ривароксабан-ЭТ

Показание	Популяция	Величина МНО (Международное нормализованное отношение)
Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	Взрослые	Следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан-ЭТ при значении МНО $\leq 2,5$ .
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ	Дети	
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	Взрослые	Следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан-ЭТ при значении МНО $\leq 3,0$ .

**Примечание:** При переходе пациентов с АВК на препарат Ривароксабан-ЭТ после приема препарата Ривароксабан-ЭТ значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ривароксабан-ЭТ, и поэтому не должно использоваться с этой целью.

### Переход с препарата Ривароксабан-ЭТ на лечение антагонистами витамина К (АВК)

При переходе на другую терапию важно обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект и свести к минимуму риск кровотечения.

Популяция	Последовательность перехода
Дети	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Необходимо продолжать прием препарата Ривароксабан-ЭТ в течение 48 часов после приема первой дозы АВК;</li> <li>2. После двух дней совместного применения следует измерить величину МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Ривароксабан-ЭТ.</li> </ol>
Взрослые	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО;</li> <li>2. При одновременном применении Ривароксабан-ЭТ и АВК значение МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Ривароксабан-ЭТ.</li> </ol>

**Примечание:** Совместное применение препарата Ривароксабан-ЭТ и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет  $\geq 2,0$ . После прекращения применения препарата Ривароксабан-ЭТ значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы.

## **Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан-ЭТ**

У взрослых и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата Ривароксабан-ЭТ следует начинать за 0-2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

## **Переход с препарата Ривароксабан-ЭТ на парентеральные антикоагулянты**

Следует отменить препарат Ривароксабан-ЭТ и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу препарата Ривароксабан-ЭТ.

## **Популяции, потенциально подверженные повышенному риску кровотечения**

Как любые антикоагулянты, Ривароксабан-ЭТ может увеличивать риск развития кровотечений. Поэтому Ривароксабан-ЭТ противопоказан в следующих случаях:

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе;
- Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- Заболевания или состояние с высоким риском развития обширного кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, злокачественное новообразование с высоким риском развития кровотечений, недавно полученные черепно-мозговая травма или травма спинного мозга, недавно проведенное хирургическое вмешательство на головном мозге, спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное варикозное расширение вен пищевода или подозрение на него, артериовенозная мальформация, сосудистая аневризма или значимая патология сосудов спинного или головного мозга;
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2) или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд- Пью);
- Беременность и период грудного вскармливания.

Пациенты пожилого возраста: с возрастом риск кровотечения возрастает.

Некоторые подгруппы пациентов подвержены повышенному риску кровотечений и должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков и симптомов кровотечения.

Решение о назначении лечения таким пациентам должно приниматься после оценки соотношения пользы терапии и риска кровотечения.

#### ***Пациенты с почечной недостаточностью***

У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может быть значимо повышена (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Препарат Ривароксабан-ЭТ должен применяться с осторожностью у пациентов с КК 15-29 мл/мин. Применение препарата Ривароксабан-ЭТ не рекомендуется у пациентов с КК < 15 мл/мин.

Препарат Ривароксабан-ЭТ следует с осторожностью применять у пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови.

#### ***Пациенты, одновременно получающие другие лекарственные препараты***

- Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами ВИЧ- протеаз (например, ритонавиром).
- Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).
- Взаимодействие с эритромицином, кларитромицином или флуконазолом в большинстве случаев, вероятно, не является клинически значимым, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (подробнее для пациентов с почечной недостаточностью см. выше).

Степень межлекарственных взаимодействий ривароксабана с сопутствующей терапией у детей неизвестна. При применении у детей следует учитывать вышеуказанные предупреждения.

#### ***Другие факторы повышенного риска развития кровотечения***

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

- врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;

- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

### **Пациенты с онкологическими заболеваниями**

Пациенты со злокачественным заболеванием могут одновременно подвергаться более высокому риску и кровотечения, и тромбоза. Индивидуальная польза антитромботической терапии должна быть сопоставлена с риском кровотечения у пациентов с активным раком в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Опухоли, расположенные в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, ассоциировались с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном. Применение ривароксабана у пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском кровотечения противопоказано.

### **Другие противопоказания**

Препарат Ривароксабан-ЭТ противопоказан во время беременности и кормления грудью. Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном. Ривароксабан-ЭТ также противопоказан при наличии повышенной чувствительности к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.

### **Передозировка**

В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

У взрослых существует специфический антидот (андексанат альфа), блокирующий фармакодинамический эффект ривароксабана, однако он не разрешен к применению у детей.

Данные о случаях передозировки у детей ограничены. Данные о дозах, превышающих терапевтические, у детей отсутствуют.

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости вообще отменить лечение данным препаратом.

Лечение кровотечения может включать:

- симптоматическое лечение, например, механическая компрессия, хирургическое вмешательство, инфузионная терапия;
- гемодинамическая поддержка, переливание препаратов или компонентов крови;

- если с помощью вышеуказанных мер не удастся остановить кровотечение, следует рассмотреть вопрос о назначении специфического антидота ингибитора фактора Ха (андексанат альфа) или специфического антидота прокоагулянта, например, концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантного фактора VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время клинический опыт применения данных препаратов у взрослых и детей, получающих Ривароксабан-ЭТ, довольно ограничен. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

### Анализ на свертываемость крови

Регулярный контроль свертываемости крови при применении препарата Ривароксабан-ЭТ не требуется. Однако определение концентрации препарата Ривароксабан-ЭТ может быть полезным в исключительных ситуациях, когда данные о степени воздействия препарата Ривароксабан-ЭТ могут помочь в принятии клинических решений, например, при передозировке или в случае экстренной хирургической операции. При наличии клинических показаний состояние гемостаза можно оценивать по протромбиновому времени (ПТВ) с помощью набора Neoplastin, как описано в ОХЛП. Повышаются уровни следующих показателей свертываемости крови: ПТВ, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и расчетное МНО. Показатель МНО был разработан для оценки влияния антагонистов витамина К на ПТВ, поэтому его нецелесообразно использовать для оценки активности препарата Ривароксабан-ЭТ. Выбор дозы не должен основываться на показателях МНО, за исключением случаев перехода с препарата Ривароксабан-ЭТ на антагонисты витамина К, см. выше.

### Дозировка для взрослых

Подробное описание режима дозирования см. в ОХЛП.

ПОКАЗАНИЕ	ДОЗЫ	ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ
Профилактика инсульта у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	<b>Ривароксабан-ЭТ 20 мг один раз в сутки</b> Пациенты с почечной недостаточностью и КК 15-49 мл/мин <sup>(1)</sup> : <b>Ривароксабан-ЭТ 15 мг один раз в сутки</b>	ЧКВ со стентированием <b>Ривароксабан-ЭТ 15 мг один раз в сутки + ингибитор P2Y12 (например, клопидогрел) не более 12 месяцев</b>  ЧКВ со стентированием у пациентов средней степенью нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин) <sup>(1)</sup> <b>Ривароксабан-ЭТ 10 мг один раз в сутки + ингибитор P2Y12 (например, клопидогрел) не более 12 месяцев.</b>
Лечение ТГВ и ТЭЛА <sup>(2)</sup> и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов	Лечение и профилактика рецидивов, 1-21 день <b>Ривароксабан-ЭТ 15 мг два раза в сутки</b>	Пациенты с почечной недостаточностью и КК 15-49 лм/мин <sup>(1)</sup> <b>Ривароксабан-ЭТ 15 мг два раза в сутки на протяжении первых трех недель.</b>

	<p>Лечение и профилактика рецидивов с 22-го дня и далее <b>Ривароксабан-ЭТ 20 мг один раз в сутки</b></p> <p>Профилактика рецидивов после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА <b>Ривароксабан-ЭТ 10 мг один раз в сутки</b></p> <p>Профилактика у пациентов с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА и далее <b>Ривароксабан-ЭТ 20 мг один раз в сутки</b> В том числе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• с осложненными сопутствующими заболеваниями;</li> <li>• у которых развился рецидив ТГВ ил ТЭЛА на фоне расширенной профилактики препаратом Ривароксабан-ЭТ 10 мг.</li> </ul>	<p>Далее <b>Ривароксабан-ЭТ 15 мг один раз в сутки</b> вместо Ривароксабан-ЭТ 20 мг один раз в сутки, если риск возникновения кровотечения выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА.</p> <p>Если рекомендуемая доза препарата Ривароксабан-ЭТ составляет 10 мг один раз в сутки, корректировка дозы не требуется.</p>
<p>Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях</p>	<p><b>Ривароксабан-ЭТ 10 мг один раз в сутки</b></p>	

### Таблетки Ривароксабан-ЭТ 15 мг и 20 мг следует принимать с пищей

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом.

(1) С осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин и у пациентов с почечной недостаточностью, которые одновременно получают другие лекарственные препараты, которые способствуют повышению концентрации ривароксабана в плазме крови.

(2) Не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, или которым могут провести тромболизис или легочную эмболэктомию.

## Дозировка для детей и подростков

Препарат Ривароксабан-ЭТ показан к применению в дозировке 15 мг у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг до 50 кг для:

- лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Препарат Ривароксабан-ЭТ показан к применению в дозировке 20 мг у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела более 50 кг для:

- лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Лекарственная форма	Масса тела (кг)		Схема (один раз в сутки)	Общая суточная доза (1 мг = 1 мл)
	Мин	Макс		
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	30	< 50	15 мг	15 мг
	≥ 50		20 мг	20 мг

На регулярной основе необходимо контролировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения оптимальной терапевтической дозы. Увеличение дозы должно происходить только на основании изменения массы тела.