

## РУКОВОДСТВО

по назначению лекарственного препарата  
**РИКУЛАТРОН (ривароксабан)**  
для специалистов здравоохранения

**Данное руководство предназначено для поддержки надлежащего применения лекарственного препарата Рикунатрон в следующих случаях:**

1. Профилактика инсульта и системной тромбоемболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.
2. 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.
3. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.
4. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.
5. Профилактика венозной тромбоемболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.
6. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

**Руководство включает следующую информацию:**

- рекомендации по дозированию препарата;
- рекомендации по приему препарата;
- терапия в периоперационном периоде;
- противопоказания;
- передозировка;
- тактика при кровотечениях;
- исследование системы гемостаза.

### **Руководство для врача, назначающего препарат**

Руководство содержит рекомендации по применению ривароксабана; разработано с целью минимизации риска развития кровотечений во время лечения лекарственным препаратом Рикунатрон.

Руководство не является заменой Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) и Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Рикунатрон (ИМП).

## Памятка для пациента, принимающего Рикулатрон

Каждому пациенту при назначении лекарственного препарата Рикулатрон 2,5 мг, 10 мг, 15 мг или 20 мг врач предоставит **памятку для пациента**.

Необходимо объяснить пациентам возможные последствия антикоагулянтной терапии, подчеркнув необходимость:

- соблюдения режима приема препарата;
- приема лекарственного препарата во время приема пищи (только для 15 мг и 20 мг);
- распознавания признаков или симптомов кровотечения;
- своевременного обращения за медицинской помощью в определенных случаях.

Памятка для пациента информирует врачей о том, что пациент получает антикоагулянтную терапию. В памятке также предусмотрено поле для контактных данных родственников или иных представителей пациента, с которыми необходимо связаться в случае экстренной ситуации (пациент заполняет его по своему усмотрению).

*Пожалуйста, проинструктируйте пациента о необходимости:*

- *отметить дозировку препарата в соответствующем поле памятки;*
- *показывать памятку каждому медицинскому работнику до каких-либо вмешательств и новых назначений;*
- *постоянно носить с собой памятку.*

## Содержание

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	5
ЛЕЧЕНИЕ ТГВ И ТЭЛА И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ТГВ И ТЭЛА У ВЗРОСЛЫХ, ЛЕЧЕНИЕ ВТЭ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ВТЭ У ДЕТЕЙ.....	11
ПРОФИЛАКТИКА ВТЭ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЛАНОВУЮ ОПЕРАЦИЮ ПО ЗАМЕНЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО ИЛИ КОЛЕННОГО СУСТАВА.....	19
ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	32
СВОДНАЯ ТАБЛИЦА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЫБОРУ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА.....	39

## ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) с одним или несколькими факторами риска, такими как: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ

Рекомендованная доза для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной формой ФП составляет 20 мг один раз в сутки (принимать во время еды). Рекомендованная доза для пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени составляет 15 мг один раз в сутки.

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

Рекомендованная доза для пациентов с почечной недостаточностью средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) или тяжелой (15–29 мл/мин) степени составляет 15 мг один раз в сутки. Рикулатрон следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, так как ограниченные клинические данные указывают на значительно повышенную концентрацию ривароксабана в плазме. Не рекомендуется применять пациентам с клиренсом креатинина  $< 15$  мл/мин.

Рикулатрон следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, одновременно получающих другие лекарственные средства, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови.

#### ***Продолжительность терапии***

Рикулатрон следует принимать длительно при условии, что польза от профилактической терапии инсульта превышает потенциальный риск кровотечения. Клиническое наблюдение в соответствии с практикой антикоагулянтной терапии рекомендуется на протяжении всего периода лечения.

#### ***Пропущенная доза***

Если доза пропущена, пациент должен немедленно принять Рикулатрон и продолжить принимать его на следующий день согласно рекомендациям: один раз в сутки. Не следует удваивать дозу в течение одного дня, чтобы компенсировать пропущенный прием препарата.

#### ***Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием***

Имеется ограниченный опыт применения ривароксабана в сниженной дозе до 15 мг один раз в сутки (или 10 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек средней степени [клиренс креатинина 30–49 мл/мин]) в дополнение к ингибитору P2Y12 в течение максимум 12 месяцев

у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым необходим прием пероральных антикоагулянтов и которым проводится ЧКВ со стентированием.

### **Пациенты, проходящие кардиоверсию**

Терапия Рикунатроном может быть начата или продолжена у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии у пациентов, ранее не получавших антикоагулянты, лечение Рикунатроном следует начинать не менее чем за 4 часа до кардиоверсии, для обеспечения достаточного антикоагулянтного эффекта.

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИЕМУ ПРЕПАРАТА**

**Рикунатрон 15 мг и 20 мг необходимо принимать во время еды.** Прием этих доз одновременно с пищей способствует необходимой абсорбции препарата, обеспечивая тем самым высокую биодоступность при пероральном приеме.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, Рикунатрон можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением, а затем ввести перорально. После приема измельченных таблеток Рикунатрона 15 мг или 20 мг следует немедленно принять пищу.

Измельченную таблетку Рикунатрон 15/20 мг, смешанную с небольшим количеством воды, можно ввести через желудочный зонд после проверки правильности его установки. Затем следует немедленно ввести пациенту энтеральное питание и промыть зонд водой.

## **ТЕРАПИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, на основании заключения врача прием препарата Рикунатрон 15 мг и 20 мг следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечения в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства прием препарата Рикунатрон следует возобновить как можно скорее, если лечащим врачом установлено, что это позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз.

## **СПИНАЛЬНАЯ/ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИЛИ ПУНКЦИЯ**

При нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции пациенты, получающие антитромботические препараты для профилактики тромбозомболических осложнений, подвержены риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу. Есть вероятность возрастания данного риска при:

- применении постоянного эпидурального катетера в послеоперационном периоде;
- одновременном применении лекарственных средств, влияющих на гемостаз;
- травматичной или повторной эпидуральной или спинномозговой пункции.

Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). Если отмечаются неврологические расстройства, необходимы срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или пациентам, которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозах 15 мг и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

Для снижения потенциального риска кровотечения, связанного с одновременным применением препарата Рикулатрон и проведением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить, когда антикоагулянтный эффект от применения препарата Рикулатрон оценивается как слабый. Однако точное время достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двух периодов полувыведения, т. е. не ранее чем через 18 часов после последнего приема ривароксабана у молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов у пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.2 ОХЛП). Прием ривароксабана следует начинать не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

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

Для пациентов, получающих лечение с целью профилактики инсульта и системной эмболии, лечение антагонистами витамина К следует прекратить и начать терапию, когда МНО составит  $\leq 3,0$ .

**МНО не подходит для оценки антикоагулянтной активности препарата Рикулатрон** и поэтому не должно использоваться с этой целью. Применение Рикулатрона в монотерапии не требует рутинного контроля коагуляции.

### **ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К (АВК)**

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

Пациентам, которые переходят с препарата Рикулатрон на АВК, следует одновременно принимать оба препарата до тех пор, пока МНО не достигнет значения  $\geq 2,0$ . В течение первых двух дней переходного периода АВК необходимо принимать в стандартной начальной дозе; последующая доза АВК определяется в зависимости от значения МНО.

**МНО не подходит для измерения антикоагулянтной активности Рикулатрона. При одновременном приеме препарата Рикулатрон и АВК значение МНО необходимо определять не ранее чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Рикулатрон. Более раннее применение Рикулатрона повлияет на результат МНО.**

МНО можно использовать для оценки активности АВК через 24 часа после отмены препарата Рикулатрон.

## ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН

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

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

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

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Рикунатрон может повышать риск кровотечений. В связи с чем препарат Рикунатрон противопоказан следующим группам пациентов:

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с патологией, которая является значимым фактором риска массивного кровотечения. К числу таких состояний относятся 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, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга;
- пациенты, получающие сопутствующую терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринуксом и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатран, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода с или на терапию препаратом Рикунатрон 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 Чайлд – Пью.

Препарат Рикунатрон также противопоказан в следующих случаях:

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



## ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

С возрастом риск развития кровотечений увеличивается. В некоторых подгруппах пациентов имеется повышенный риск кровотечений, поэтому эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления 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 дозированию».

### ***Одновременное применение с другими лекарственными препаратами***

- не рекомендуется применять Рикунатрон одновременно с системными антимикотиками группы азолов (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром);
- следует соблюдать осторожность при одновременном применении Рикунатрона 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, Рикунатрон 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 Рикунатрона у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, данные о том, обеспечивает ли Рикунатрон достаточный уровень антикоагуляции у данной популяции пациентов, отсутствуют. Рикунатрон не рекомендован к применению у этой группы пациентов.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

## ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Если у пациента, получающего Рикунатрон, 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 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 Рикунатрон, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Рикунатрон посредством диализа не ожидается.

## КОАГУЛОГРАММА

Применение препарата Рикунатрон не требует регулярного мониторинга свертываемости крови. 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 коммерчески доступны тесты Anti-FXa со специальными калибраторами для Рикунатрона (ривароксабан) для измерения уровня ривароксабана. При наличии клинических показаний гемостатический статус также может быть оценен с помощью протромбинового времени (ПТВ) с использованием Neoplastin, как описано в ОХЛП.

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 Рикунатрон. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Рикунатрон на терапию АВК.

## 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 тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

Лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков младше 18 лет с массой тела более 30 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ

#### 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 не менее 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 Рикунатрон в дозе 10 мг **один раз в сутки** следует рассмотреть увеличение дозы препарата Рикунатрон до 20 мг **один раз в сутки**.

Доза Рикунатрона 10 мг не рекомендуется в качестве начальной терапии в течение первых 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

#### Дети и подростки

Доза препарата 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 сутки, что является максимальной суточной дозой;
- **масса тела 50 кг или более:** рекомендованная доза 20 мг ривароксабана один раз в сутки, что является максимальной суточной дозой.

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

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

#### Взрослые

Препарат Рикунатрон 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 данной категории пациентов Рикунатрон 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, при продолжении 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 Рикунатрон следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек<sup>1</sup> 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 м<sup>2</sup>) коррекции дозы не требуется на основании данных исследований во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции.

Препарат Рикунатрон 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**

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

#### **Дети и подростки**

Препарат Рикунатрон 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.

---

<sup>1</sup> С нарушением функции почек средней степени (КК 30-49 мл/мин) для препарата Рикунатрон 10 мг.

### **Пропуск приема препарата**

- **Лечение по схеме два раза в сутки** (15 мг 2 р/сут в течение первых трех недель): в случае пропуска приема очередной дозы препарата Рикунатрон 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 Рикунатрон 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 скорее 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.

## **ПРИЕМ ВНУТРЬ**

### **Взрослые и дети**

Лекарственный препарат Рикунатрон 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.

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

Измельченную таблетку препарата Рикунатрон также можно вводить через желудочный зонд, после подтверждения правильности расположения зонда в желудке. Измельченную таблетку, разведенную в небольшом количестве воды, следует ввести через желудочный зонд. Затем следует немедленно ввести пациенту энтеральное питание и промыть зонд водой.

## **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

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

Применение препарата Рикулатрон 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 необходимо 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. Опыт клинического применения препарата Рикулатрон 15/20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Рикулатрон 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 Рикулатрон оценивается как слабый. Однако точное время 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 Рикулатрон (см. раздел 5.2 ОХЛП). Следующую дозу препарата Рикулатрон не следует принимать ранее чем через 6 часов после удаления катетера.

В случае травматичной пункции прием препарата Рикулатрон необходимо отложить на 24 ч.

### **ПЕРЕХОД С АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К (АВК) НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН**

**Для пациентов, получающих лечение по поводу ТГВ, ТЭЛА и профилактики рецидивирующего ТГВ и ТЭЛА, лечение АВК следует прекратить и начать терапию, когда МНО составляет  $\leq 2,5$ .**

**Измерение МНО не подходит для измерения антикоагулянтной активности Рикулатрона**, поэтому не должно использоваться с этой целью. В случае монотерапии Рикулатроном рутинный контроль коагуляции не требуется.

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН 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 Рикулатрон и АВК следует применять одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет значения  $\geq 2,0$ . В первые два дня переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК, после чего дозу АВК следует корректировать в зависимости от значения МНО.

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

### Дети

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

Рекомендуется продолжать одновременное применение препарата Рикулатрон и АВК до тех пор, пока МНО не достигнет  $\geq 2,0$ .

МНО может быть надежно определено через 24 часа после приема последней дозы Рикулатрона (см. раздел 4.5 ОХЛП).

## ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН

- Пациенты, длительно получающие парентеральную антикоагулянтную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Рикулатрон 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 Рикулатрона за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.



## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести вместо следующей (очередной) дозы препарата Рикунатрон.

### ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

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

- пациенты с клинически значимым активным кровотечением;
- пациенты с патологией, которая является значимым фактором риска массивного кровотечения. К числу таких состояний относятся 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, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга;
- пациенты, получающие сопутствующую терапию любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринуксом и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатран, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода с или на терапию препаратом Рикунатрон 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 Чайлд – Пью.

Препарат Рикунатрон 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 Рикунатрон;
- 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 такие пациенты должны быть под тщательным наблюдением, следует 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 дозированию препарата».

### ***Пациенты, получающие сопутствующую терапию***

- Не рекомендуется применять Рикунатрон с системными антимикотиками группы азолов (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).
- Следует соблюдать осторожность у пациентов, одновременно получающих препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВП, ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН).

### ***Пациенты с другими факторами риска кровотечений***

#### **Взрослые и дети**

Как и другие антитромботические препараты, препарат Рикунатрон 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 Рикунатрон у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Рикунатрон достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Рикунатрон не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

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

## ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Если у пациента, получающего препарат Рикунатрон, 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 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 Рикунатрон, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Рикунатрон посредством диализа не ожидается.

## КОАГУЛОГРАММА

При применении препарата Рикунатрон 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 Рикунатрон (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, описанными 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 Рикунатрон. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Рикунатрон на терапию АВК.

## ПРОФИЛАКТИКА ВТЭ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЛАНОВУЮ ОПЕРАЦИЮ ПО ЗАМЕНЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО ИЛИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРЕПАРАТА

Рекомендованная доза препарата Рикунатрон составляет 10 мг внутрь **один раз в сутки** вне зависимости от приема пищи. Начальную дозу следует принять через 6–10 часов после операции при условии достижения гемостаза.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Препарат Рикунатрон 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 Рикунатрон 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 тромбоэмболии у пациента в зависимости от варианта ортопедической операции.

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

#### *Пропуск приема препарата*

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

### ПРИЕМ ВНУТРЬ

Рикунатрон в дозировке 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

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

Измельченную таблетку Рикунатрон, смешанную с небольшим количеством воды, можно ввести через желудочный зонд после проверки правильности его установки. Затем необходимо промыть зонд водой.

## ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Рикунатрон 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 Рикунатрон 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, имеется 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 Рикунатрон 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 Рикунатрон оценивается как слабый. Однако точное время 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 Рикунатрон (см. раздел 5.2 ОХЛП). Следующую дозу препарата Рикунатрон 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 РИКУЛАТРОН

Для пациентов, получающих лечение по поводу ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, применение АВК следует прекратить и начать терапию препаратом Рикунатрон после достижения значения МНО 2,5 и менее.

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

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА АВК

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

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

## ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Рикунатрон 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 Рикунатрон за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

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

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Рикунатрон может повышать риск кровотечений. Таким образом, Рикунатрон 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 внутривerteбальные 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 (варфарин, дабигатран этексилатом, апиксабаном и т. д.), за исключением случаев перехода с такой терапии на терапию препаратом Рикулатрон либо с терапии препаратом Рикулатрон 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 Чайлд – Пью.

Препарат Рикулатрон 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 Рикулатрон;
- 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 Рикулатрон 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 дозированию препарата».

### **Одновременное применение с другими лекарственными препаратами**

- Не рекомендуется применять Рикулатрон 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).

### **Наличие других факторов риска кровотечений**

Как и другие антитромботические препараты, препарат Рикулатрон 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 Рикулатрон у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Рикулатрон достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Рикулатрон не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

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

### **ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Если у пациента, получающего препарат Рикулатрон, 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 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 Рикунатрон, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Рикунатрон посредством диализа не ожидается.

### КОАГУЛОГРАММА

При применении препарата Рикунатрон 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 Рикунатрон (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 Рикунатрон. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Рикунатрон на терапию АВК.



## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЗАБОЛЕВАНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Профилактика атеротромботических событий у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или симптоматическим заболеванием периферических артерий (ЗПА) с высоким риском ишемических событий.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ПРЕПАРАТА

При проведении терапии препаратом Рикунатрон в дозе 2,5 мг два раза в сутки независимо от приема пищи следует также ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75 – 100 мг.

Безопасность и эффективность Рикунатрона 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК плюс клопидогрел/тиклопидин изучались только у пациентов с недавним ОКС (см. ниже).

Двойная антитромбоцитарная терапия не изучалась в комбинации с 2,5 мг два раза в день у пациентов с ИБС и/или ЗПА.

#### ***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 Рикунатрон следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК: 15–29 мл/мин) и не рекомендуется применять у пациентов с КК < 15 мл/мин.

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

#### ***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 Рикунатрон в дозе 2,5 мг по стандартной схеме, начиная со следующего запланированного времени приема препарата. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

### ПРИЕМ ВНУТРЬ

Препарат Рикунатрон в дозировке 2,5 мг можно принимать независимо от приема пищи. Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Рикунатрон 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 Рикулатрон 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.

## ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Рикулатрон 2,5 мг как минимум за 12 часов до проведения вмешательства. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечений ввиду применения препарата Рикулатрон и сопоставить с неотложностью вмешательства. Применение препарата Рикулатрон 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон 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 Рикулатрон оценивается как слабый. Однако точное время 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 РИКУЛАТРОН

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

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА АВК

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

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

## ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИКУЛАТРОН

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Рикунатрон 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 Рикунатрон за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

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

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Рикунатрон может повышать риск кровотечений. Таким образом, Рикунатрон 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 на 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 натрия, далтепарин натрия и т. д.), производными гепарина (фондапаринукс натрия и т. д.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т. д.), за исключением случаев перехода с такой терапии на терапию препаратом Рикунатрон либо с терапии препаратом Рикунатрон 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 Чайлд – Пью;
- пациенты с ОКС, которые перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и в настоящее время получают антиагрегантную терапию.

Одновременное применение препарата Рикунатрон 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 Рикунатрон 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 Рикунатрон;
- 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 Рикунатрон 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 дозированию препарата».

### **Одновременное применение с другими лекарственными препаратами**

- Не рекомендуется применять Рикунатрон 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).
- Одновременное применение НПВП у пациентов, получающих лечение ривароксабаном или АСК по показанию ИБС, или ЗПА, допускается только в том случае, если польза от терапии превышает связанный с ней риск кровотечений.

### **Пациенты с другими факторами геморрагического риска**

Как и другие антитромботические препараты, препарат Рикунатрон 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 Рикунатрон у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Рикунатрон достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Препарат Рикунатрон не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

### **Препарат Рикунатрон следует с осторожностью применять у пациентов с ИБС/ЗПА**

Препарат Рикунатрон следует с осторожностью применять у следующих пациентов с ИБС/ЗПА:

- в возрасте 75 лет и старше, если применяется 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 применяется 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 Рикунатрон может быть снижена (подробнее см. раздел 5.1 ОХЛП.)

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

## ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Если у пациента, получающего препарат Рикунатрон, 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 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 Рикунатрон, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Рикунатрон посредством диализа не ожидается.

## КОАГУЛОГРАММА

При применении препарата Рикунатрон 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 Рикунатрон (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 Рикунатрон. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Рикунатрон на терапию АВК.



## ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Профилактика атеротромботических событий у взрослых пациентов после ОКС с повышенными сердечными биомаркерами, одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в отдельности или с АСК в сочетании с клопидогрелом или тиклопидином.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ 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 Рикунатрон составляет **2,5 мг два раза в сутки независимо от приема пищи**, при этом лечение следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лечение препаратом Рикунатрон следует начинать минимум через 24 ч. после госпитализации. Прием препарата Рикунатрон следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

**В дополнение к терапии препаратом Рикунатрон, 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 Рикунатрон 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 Рикунатрон 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*

Проводимое лечение должно регулярно оцениваться с точки зрения соблюдения баланса между риском развития ишемических событий и риском кровотечения. Решение о продлении лечения свыше 12 месяцев должно приниматься индивидуально для каждого пациента, поскольку опыт применения препарата вплоть до 24 месяцев ограничен.



### **Пропуск приема препарата**

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

### **ПРИЕМ ВНУТРЬ**

Препарат Рикунатрон в дозировке 2,5 мг можно принимать независимо от приема пищи. Если пациент не может проглотить таблетку целиком, препарат Рикунатрон можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед употреблением и принять внутрь.

Измельченную таблетку препарата Рикунатрон 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.

### **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Если необходимо провести инвазивную процедуру или хирургическое вмешательство, следует по возможности и по клиническому усмотрению врача прекратить применение препарата Рикунатрон 2,5 мг как минимум за 12 часов до проведения вмешательства. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечений ввиду применения препарата Рикунатрон и сопоставить с неотложностью вмешательства.

Применение препарата Рикунатрон 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 Рикунатрон 2,5 мг только с АСК, или АСК и клопидогрелом, или с тиклопидином в указанных ситуациях отсутствуют. Для снижения потенциального риска кровотечений при одновременном применении препарата Рикунатрон 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 Рикунатрон оценивается как слабый. Однако точное время 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 РИКУНАТРОН

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

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУНАТРОН НА АВК

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

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

## ПЕРЕХОД С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ПРЕПАРАТ РИКУНАТРОН

- Пациенты, длительно получающие парентеральную терапию, в том числе нефракционированным гепарином для внутривенного введения: терапию препаратом Рикунатрон 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 Рикунатрон за 0–2 часа до следующего планового парентерального введения препарата.

## ПЕРЕХОД С ПРЕПАРАТА РИКУЛАТРОН НА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

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

### ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Как и все антикоагулянты, препарат Рикунатрон может повышать риск кровотечений. Таким образом, препарат Рикунатрон 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 внутривенное 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 случаев перехода с такой терапии на терапию препаратом Рикунатрон либо с терапии препаратом Рикунатрон 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 Чайлд – Пью;
- пациенты с ОКС, которые перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и в настоящее время получают антиагрегантную терапию.

Препарат Рикунатрон 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 Рикунатрон;
- 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 дозированию препарата».

### **Одновременное применение с другими лекарственными препаратами**

- Не рекомендуется применять Рикулатрон 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 Рикулатрон в комбинации с АСК или терапию препаратом Рикулатрон 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).

### **Пациенты с другими факторами геморрагического риска**

Как и другие антитромботические препараты, препарат Рикулатрон 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 Рикулатрон у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались; следовательно, данные о том, обеспечивает ли препарат Рикулатрон достаточный уровень антикоагуляции у этой популяции пациентов, отсутствуют. Препарат Рикулатрон не рекомендован для применения в этой группе пациентов.

## **Препарат Рикулатрон следует с осторожностью применять у пациентов с ОКС**

Следует с осторожностью применять Рикулатрон 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 Рикулатрон и антиагрегантными препаратами по поводу ОКС противопоказана пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

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

### **ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Если у пациента, получающего препарат Рикулатрон, 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 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 Рикулатрон, весьма ограничен. Ввиду высокой степени связывания с белками плазмы выведения препарата Рикулатрон посредством диализа не ожидается.

### **КОАГУЛОГРАММА**

При применении препарата Рикулатрон 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 Рикулатрон (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 Рикулатрон. Не следует выбирать терапию или схему ее применения на основании данных определения МНО, за исключением описанного выше случая перехода с терапии препаратом Рикулатрон на терапию АВК.

## СВОДНАЯ ТАБЛИЦА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЫБОРУ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Более подробную информацию см. в ОХЛП.

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ	РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ	ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ
<p><b>Профилактика инсульта</b></p> <p>у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий<sup>2</sup></p>	<p><b>Рикулатрон 20 мг один раз в сутки</b></p> <p>При нарушении функции почек при КК 15-49 мл/мин<sup>3</sup>: <b>Рикулатрон 15 мг один раз в сутки.</b></p>	<p><b>ЧКВ с установкой стента (макс. 12 месяцев):</b></p> <p>- <b>Рикулатрон 15 мг один раз в сутки</b> в сочетании с ингибитором P2Y12 (например, клопидогрелом);</p> <p>- <b>Рикулатрон 10 мг один раз в сутки</b> в сочетании с ингибитором P2Y12 (например, клопидогрелом) у пациентов с нарушенной функцией почек (КК 30-49 мл/мин).</p>
<p>Лечение <b>ТГВ</b> и <b>ТЭЛА</b><sup>4</sup> и профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов</p>	<p><b>Лечение и профилактика рецидива: день 1 – 21-й:</b> <b>Рикулатрон 15 мг два раза в сутки.</b></p> <p><b>Профилактика рецидива: с 22-го дня и далее:</b> <b>Рикулатрон 20 мг один раз в сутки.</b></p> <p><i>Нарушение функции почек с КК 15-49 мл/мин:</i> <b>Рикулатрон 15 мг один раз в сутки</b>, если риск кровотечений у пациента превышает риск развития рецидива.</p> <p><b>Долгосрочная профилактика рецидивов</b></p>	<p><b>Долгосрочная профилактика рецидивов у пациентов групп высокого риска: Рикулатрон 20 мг один раз в сутки</b> для долгосрочной профилактики рецидивов после не менее 6 месяцев лечения, у пациентов с высоким риском рецидивов ТГВ или ТЭЛА, включая следующие группы пациентов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями;</li> <li>– пациенты с рецидивом ТГВ или ТЭЛА при продолженной профилактике Рикулатроном в дозе 10 мг один раз в сутки.</li> </ul>

<sup>2</sup> С одним или несколькими факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, инсульт в анамнезе или транзиторная ишемическая атака.

<sup>3</sup> С осторожностью применять у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин и у пациентов с почечной недостаточностью при одновременном приеме других лекарственных средств, повышающих концентрацию ривароксана в плазме крови.

<sup>4</sup> Не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА, которые гемодинамически нестабильны или могут получать тромболизис или легочную эмболэктомию.



ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ	РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ	ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ
	После не менее 6 месяцев лечения: Рикулатрон 10 мг один раз в сутки.	
Лечение и профилактика <b>ВТЭ у детей и подростков</b> . Схема применения и доза препарата зависит от массы тела	Для детей и подростков в возрасте до 18 лет и весом более 30 кг лечение следует начинать после $\geq 5$ дней начальной антикоагулянтной терапии парентеральными гепаринами. У детей с массой тела от 30 до 50 кг: рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки. У детей с массой тела 50 кг и более: рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в сутки. На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу.	
Профилактика ВТЭ у взрослых, перенесших плановую <b>операцию по замене тазобедренного или коленного сустава</b>	<b>Рикулатрон 10 мг один раз в сутки</b> <b>Операция по замене тазобедренного сустава, продолжительность лечения – 5 недель.</b> <b>Операция по замене коленного сустава, продолжительность лечения – 2 недели.</b>	
Профилактика атеротромботических событий у взрослых пациентов с <b>ИБС</b> или <b>симптоматической ЗПА</b> с высоким риском ишемических событий	<b>Рикулатрон 2,5 мг два раза в сутки</b> в сочетании с АСК 75–100 мг/сутки.	



ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ	РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ	ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ
Профилактика атеротромботических событий у взрослых пациентов <b>после ОКС</b> с повышенными кардиоспецифическими биомаркерами	<b>Рикулатрон 2,5 мг два раза в сутки в сочетании со стандартной антитромбоцитарной терапией</b> (АСК 75–100 мг/сутки отдельно или АСК 75–100 мг/сутки плюс клопидогрел 75 мг/сутки или стандартная доза тиклопидина).	

**Рикулатрон 15 мг и 20 мг следует принимать во время приема пищи.**

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

Важно сообщать о подозрениях на нежелательные реакции после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза-риск лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых предполагаемых побочных реакциях по адресу: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru).