

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксия, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка содержит 20 мг ривароксабана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до темно-розового цвета с гравировкой «20» на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ривароксия показан к применению у детей и подростков до 18 лет с массой тела более 50 кг.

- Лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела более 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Препарат Ривароксия показан к применению у взрослых.

- Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в сутки, что также является рекомендованной максимальной суточной дозой.

Продолжительность лечения: терапия препаратом Ривароксия должна быть длительной при условии, что польза профилактики инсульта и системной тромбэмболии превышает риск развития кровотечения (см. раздел 4.4.).

Действия при пропуске приема препарата

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксия и на следующий день продолжить регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом (один раз в сутки).

В тот же день не следует удваивать принимаемую дозу, чтобы компенсировать ранее пропущенную дозу.

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Рекомендованная начальная доза при лечении острых ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в сутки для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Минимальная продолжительность терапии (не менее 3 месяцев) должна быть рассмотрена у пациентов с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированными серьезными обратимыми факторами риска (например, предшествующее обширное хирургическое вмешательство или травма). Более длительный период лечения должен быть рассмотрен для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, не связанными с серьезными обратимыми факторами риска, у пациентов с неспровоцированным ТГВ или ТЭЛА или у пациентов с ТГВ или ТЭЛА в анамнезе.

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА) рекомендованная доза препарата Ривароксия составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам с высоким риском рецидивирующего ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидивирующий ТГВ или ТЭЛА при длительном применении препарата Ривароксия в качестве вторичной профилактики в дозировке 10 мг один раз в сутки, необходимо назначить препарат Ривароксия в дозировке 20 мг один раз в сутки.

Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательной оценки пользы лечения относительно риска развития кровотечений (см. раздел 4.4.).

	Продолжительность	Схема приема	Общая суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	От 1 до 21 дня	15 мг** два раза в сутки	30 мг
	С 22-го дня	20 мг один раз в сутки	20 мг

Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг* один раз в сутки или 20 мг один раз в сутки	10 мг или 20 мг
-----------------------------------	--	--	-----------------

* в случае необходимости приема препарата в дозе 10 мг следует применять препарат Ривароксия, выпускаемый в соответствующей дозировке.

** в случае необходимости приема препарата в дозе 15 мг следует применять препарат Ривароксия, выпускаемый в соответствующей дозировке.

Действия при пропуске приема препарата

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в сутки (1–21 день), пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксия 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 сутки в соответствии с рекомендованным режимом.

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования один раз в сутки, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксия и на следующий день продолжить регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. В этот же день не следует удваивать принимаемую дозу в один день для компенсации пропущенной дозы.

Переход с терапии антагонистами витамина К (АВК) на терапию препаратом Ривароксия

- У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, получающих терапию по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии, лечение АВК необходимо прекратить и начать лечение препаратом Ривароксия при показателе международного нормализованного отношения (МНО) $\leq 3,0$.
- При лечении ТГВ и ТЭЛА или профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов и профилактике рецидивов у детей следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксия при величине МНО $\leq 2,5$.

При переходе пациентов с терапии АВК на терапию препаратом Ривароксия значения МНО будут ошибочно завышенными после приема препарата Ривароксия. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ривароксия и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5.).

Переход с терапии препаратом Ривароксия на терапию АВК

Существует возможность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при

переходе с терапии препаратом Ривароксия на терапию АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что при переходе с терапии препаратом Ривароксия на терапию АВК препарат Ривароксия может способствовать повышению значения МНО.

У взрослых пациентов, которые переходят с терапии препаратом Ривароксия на терапию АВК, последние следует принимать непрерывно до тех пор, пока значение МНО не составит $> 2,0$. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК, в дальнейшем доза АВК определяется в зависимости от величины МНО. Во время одновременного применения препарата Ривароксия и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы 4.5. и 5.2.).

Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на терапию препаратом Ривароксия

У взрослых и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начать применение препарата Ривароксия за 0–2 часа до времени следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с терапии препаратом Ривароксия на терапию парентеральными антикоагулянтами

Следует отменить препарат Ривароксия и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в то время, когда нужно было принять следующую дозу препарата Ривароксия.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентрации ривароксабана в плазме крови у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 15-29 мл/мин). Для лечения этой категории пациентов препарат Ривароксия следует применять с осторожностью.

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КК < 15 мл/мин (см. разделы 4.4., 5.2.).

У пациентов с нарушением функции почек средней степени (КК 30-49 мл/мин) или тяжелой степени тяжести (КК 15-29 мл/мин) рекомендовано следующее дозирование:

- при назначении препарата Ривароксия с целью профилактики инсульта и системной тромбоэмболии пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки (см. раздел 5.2.);
- при назначении препарата Ривароксия с целью лечения ТГВ или ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА рекомендованная доза составляет 15 мг два раза в сутки в первые 3 недели. Затем, когда рекомендованная доза составит 20 мг один раз в сутки, следует рассмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в сутки, если оцениваемый риск развития кровотечений у пациента превышает риск развития рецидива ТГВ или ТЭЛА. Рекомендации по применению дозы 15 мг основаны на ФК-моделировании и не были изучены в данной клинической ситуации (см. разделы 4.4., 5.1. и 5.2.).

При применении препарата Ривароксия в дозировке 10 мг коррекции дозы не требуется.

Не требуется коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК 50–80 мл/мин) (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Ривароксия противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. разделы 4.3. и 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Риск развития кровотечения возрастает с возрастом (см. раздел 4.4.).

Масса тела

Коррекции дозы в зависимости от массы тела не требуется (см. раздел 4.4. и 5.2.).

Пол

Коррекции дозы в зависимости от пола не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

Лечение препаратом Ривароксия может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия.

При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение препаратом Ривароксия должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии (см. разделы 5.1. и 5.2.). Для всех пациентов перед кардиоверсией должно быть получено подтверждение о том, что пациент принял

препарат Ривароксия.

Решение о начале и продолжительности лечения должно приниматься с учетом существующих рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов, которым проводится кардиоверсия.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием

Имеется ограниченный опыт применения сниженной дозы ривароксабана 15 мг один раз в сутки (или ривароксабана 10 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30–49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y₁₂. Рекомендуется продолжать эту схему терапии в течение максимум 12 месяцев после ЧКВ со стентированием у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым требуется терапия антикоагулянтами для приема внутрь (см. разделы 4.4. и 5.1.).

Дети

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Лечение препаратом Ривароксия у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. раздел 5.2.).

Доза для детей и подростков в возрасте до 18 лет рассчитывается в зависимости от массы тела:

- масса тела от 30 кг до 50 кг:

рекомендованная доза 15 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;

- масса тела 50 кг или более:

рекомендованная доза 20 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой.

- масса тела менее 30 кг – рекомендовано применение ривароксабана в лекарственной форме гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

На регулярной основе необходимо мониторировать массу тела ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо, чтобы обеспечить поддержание терапевтической дозы. Коррекция дозы должна выполняться только на основании изменения массы тела.

Терапия 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 поддержку 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.

Действия при пропуске приема препарата

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

Переход с терапии препаратом Ривароксия на терапию АВК

Детям, которые переводятся с препарата Ривароксия на терапию АВК, необходимо продолжать прием препарата Ривароксия в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней совместного применения следует измерить МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Ривароксия. Совместное применение препарата Ривароксия и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$. После прекращения применения препарата Ривароксия значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. раздел 4.5.).

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

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей в возрасте от 0 до 18 лет по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения не установлена. Данные отсутствуют.

В связи этим, препарат Ривароксия не рекомендуется к применению у детей в возрасте от 0 до 18 лет по другим показаниям, кроме лечения ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Дети и подростки с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 50–80 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела): коррекция дозы не требуется на основании данных во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции (см. раздел 5.2.).

Дети и подростки со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ < 50 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела): препарат Ривароксия не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел 4.4.).

Нарушение функции печени

Для детей с нарушением функции печени клинические данные отсутствуют.

Способ применения

Взрослые

Внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг следует принимать вместе с пищей (см раздел 5.2.).

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ривароксия может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом. После приема измельченной таблетки препарата Ривароксия необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Предварительно измельченная таблетка препарата Ривароксия может быть введена через назогастральный зонд только после подтверждения положения зонда в желудке (см. раздел 5.2.и 6.6.).

Дети с массой тела не менее 30 кг

Внутрь. Пациенту нужно рекомендовать проглатывать таблетку с жидкостью. Также се следует принимать во время приема пищи (см. раздел 5.2.). Таблетки следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

Если пациент срыгивает принятую дозу немедленно или у него начинается рвота в течение 30 мин после приема препарата, необходим прием новой дозы. Однако, если пациента вырвало через 30 мин после приема препарата, повторного приема дозы не требуется, и следующая доза должна быть получена согласно рекомендациям врача.

Нельзя делить таблетку с целью получения части дозы от таблетки.

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, следует использовать препарат Ривароксия в форме гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

Если суспензия для приема внутрь (в дозе 15 мг или 20 мг) не доступна, возможно получение этих доз ривароксабана путем измельчения таблетки 15 мг или 20 мг и смешивания ее с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом внутрь.

Предварительно измельченная таблетка может быть введена через назогастральный или желудочный зонд см. разделы 5.2. и 6.6.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Клинически значимые активные кровотечения.

- Заболевание или состояние с высоким риском развития большого кровотечения, например, активная 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 внутрисерепное 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 натрия, далтепарин натрия и др.), производными гепарина (фондапаринукс натрия и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатрана этексилат 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 (см. раздел 4.5.).
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2.).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В ходе лечения рекомендовано клиническое наблюдение в соответствии с рекомендациями применения антикоагулянтов.

Риск развития кровотечений

Как и при приеме других антикоагулянтов, необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Ривароксия, для выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать препарат с осторожностью при состояниях, сопровождающихся повышенным риском развития кровотечения.

В случае тяжелого кровотечения прием препарата Ривароксия должен быть прекращен (см. раздел 4.9.).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном на фоне монотерапии или

двойной антиагрегантной терапии. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений, которые будут сочтены допустимыми.

Некоторые подгруппы пациентов, указанные ниже, подвержены повышенному риску кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием таких пациентов после начала лечения с целью своевременного выявления признаков и симптомов осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8.).

Следует проводить поиск источника вероятного кровотечения при любом необъяснимом снижении уровня гемоглобина в крови или артериального давления.

Терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга его экспозиции. Тем не менее, измерение концентрации ривароксабана с помощью калиброванного теста для количественного определения анти-Ха активности может оказаться полезным в исключительных случаях, когда информация об экспозиции ривароксабана может быть использована при принятии клинически значимых решений, например, в случае передозировки или экстренного хирургического вмешательства (см. разделы 5.1. и 5.2.).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КК 15–29 мл/мин.

Применение препарата у пациентов с КК < 15 мл/мин не рекомендуется (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Препарат Ривароксия следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, получающих сопутствующие препараты, которые увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел 4.5.).

Одновременное применение других лекарственных средств

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавир). Эти препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp). Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений (см. раздел 4.5.).

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные

препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов (т. е. антиагреганты), другие антитромботические препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

У пациентов с риском развития язвообразования в желудочно-кишечном тракте может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5.).

Другие факторы повышенного риска развития кровотечения

Препарат Ривароксия, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять при лечении пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, в том числе:

- врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другое заболевание желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которое может потенциально привести к кровотечению, как к осложнению (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.

Пациенты со злокачественными новообразованиями

Пациенты со злокачественным новообразованием могут одновременно подвергаться более высокому риску развития кровотечения и тромбоза. Следует индивидуально оценивать соотношение пользы антитромботической терапии с риском развития кровотечения у пациентов с активным злокачественным новообразованием в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Злокачественные новообразования, расположенные в желудочно-кишечном тракте или мочеполовой системе, ассоциированы с повышенным риском развития кровотечения во время терапии ривароксабаном.

У пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском развития кровотечения применение ривароксабана противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с искусственным клапаном сердца

Основываясь на данных рандомизированного контролируемого сравнительного клинического исследования терапии ривароксабаном и антитромбоцитарной терапии, препарат Ривароксия не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, недавно перенесших транскатетерное протезирование аортального клапана. Безопасность

и эффективность применения ривароксабана не изучались у пациентов с искусственным клапаном сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что его применение обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Таким пациентам не рекомендуется применение препарата Ривароксия.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая ривароксабан, не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован АФС. В частности, у пациентов с устойчивым тройным серопозитивным АФС (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I), поскольку терапия пероральными антикоагулянтами прямого действия может сопровождаться повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией АВК.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесшим ЧКВ со стентированием

Были получены клинические данные интервенционного исследования, основная цель которого состояла в оценке профиля безопасности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесшим ЧКВ со стентированием. Данные по эффективности в этой популяции ограничены (см. разделы 4.2. и 5.1.). Данные по таким пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе отсутствуют.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, нуждающиеся в проведении тромболизиса или тромбэктомии

Препарат Ривароксия не рекомендован в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА, которые являются гемодинамически нестабильными или которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, т. к. безопасность и эффективность ривароксабана в данных клинических состояниях не установлены.

Спинальная/эпидуральная анестезия или спинномозговая пункция

При выполнении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты—с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу.

Риск этих осложнений может повышаться при послеоперационном применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или

спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск осложнений. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение.

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

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением эпидуральной/спинальной анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый (см. разделы 5.2.). Однако точное время достижения достаточно слабого антикоагулянтного эффекта у каждого отдельного 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 ($T_{1/2}$), т. е. не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы препарата Ривароксия для молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.2.). Препарат Ривароксия следует назначать не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматичной пункции прием препарата Ривароксия следует отложить на 24 часа.

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургического вмешательства

При необходимости проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства по возможности прием препарата Ривароксия 15 мг следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства на основании клинической оценки состояния пациента врачом.

Если процедуру нельзя отложить, необходимо провести сравнительную оценку повышенного риска кровотечения и необходимости срочного вмешательства.

Прием препарата Ривароксия следует возобновить, как только это будет возможно, после

инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если лечащим врачом установлено, что это позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз (см. раздел 5.2.).

Прием препарата Ривароксия следует возобновить, как только это будет возможно, после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и при наличии адекватного гемостаза (см. раздел 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Риск развития кровотечения может увеличиваться с увеличением возраста пациента (см. раздел 5.2.).

Кожные реакции

При проведении пострегистрационных наблюдений сообщалось о случаях возникновения тяжелых кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), ассоциированных с применением ривароксабана (см. раздел 4.8.). Риск возникновения кожных реакций у пациентов наиболее высок в начале лечения; в большинстве случаев кожные реакции развиваются в течение первых недель терапии. Применение ривароксабана следует прекратить при первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, нарастающей интенсивности и/или образовании волдырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности в сочетании с поражением слизистой оболочки.

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов, у которых есть инфекция центральной нервной системы (ЦНС) (см. раздел 5.1.). Необходимо тщательно оценивать риск кровотечения перед назначением и во время терапии ривароксабаном.

Нарушение функции почек

Препарат Ривароксия не рекомендуется к применению у детей и подростков от 0 до 18 лет со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ < 50 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) в связи с отсутствием клинических данных.

Одновременное применение других лекарственных средств

Клинические данные о сопутствующем системном лечении детей мощными ингибиторами одновременно СYP3A4 и P-gp отсутствуют (см. раздел 4.5.).

Спинальная/эпидуральная анестезия или спинномозговая пункция

Данные по времени установки или удаления нейроаксиального катетера у детей,

принимающих препарат Ривароксия, отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием препарата Ривароксия и рассмотреть возможность применения парентерального антикоагулянта короткого действия.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, т. е., по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-gp

Одновременное применение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг один раз в сутки) или ритонавиром (600 мг два раза в сутки) приводило к увеличению среднего показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2,6 раза или 2,5 раза соответственно и увеличению средней максимальной концентрации (C_{max}) ривароксабана в плазме крови в 1,7 раза или 1,6 раза соответственно, со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата, что может повышать риск развития кровотечения. Поэтому ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти препараты являются мощными ингибиторами, и изофермента CYP3A4, и P-gp (см. раздел 4.4.).

Другие активные вещества, сильно угнетающие хотя бы один из путей элиминации ривароксабана, опосредованный или изоферментом CYP3A4, или P-gp, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Кларитромицин (500 мг два раза в сутки), который считается мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и умеренным ингибитором P-gp, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и увеличению его средней C_{max} в плазме крови в 1,4 раза. Вероятно, что взаимодействие с кларитромицином будет клинически не значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек – см. раздел 4.4.).

Эритромицин (500 мг три раза в сутки), который умеренно ингибирует изофермент CYP3A4 и P-gp, приводил к увеличению средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Вероятно, что взаимодействие с эритромицином будет клинически не значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение значений AUC

ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (см. раздел 4.4.). Эффект эритромицина является аддитивным вследствие нарушения функции почек (см. раздел 4.4.).

Флуконазол (400 мг один раз в сутки), который считается умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению средней C_{max} в 1,3 раза. Вероятно, что взаимодействие с флуконазолом будет клинически не значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек – см. раздел 4.4.).

Следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект, связанный с подавляющим влиянием на активность анти-фактора Ха без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не влияет на фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышением риска развития кровотечения следует соблюдать осторожность, если пациенты одновременно получают другие антикоагулянты (см. разделы 4.3. и 4.4.).

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

Клинически значимого удлинения показателя времени кровотечения после одновременного приема ривароксабана (15 мг) и 500 мг напроксена не отмечалось. Однако у некоторых пациентов может наблюдаться более выраженный фармакодинамический ответ.

Не отмечались клинически значимые фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия при приеме ривароксабана одновременно с 500 мг АСК.

Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг) не продемонстрировал фармакокинетического взаимодействия с ривароксабаном (15 мг), однако отмечалось существенное удлинение показателя времени кровотечения в подгруппе пациентов, которое не коррелировало со степенью агрегации тромбоцитов, количеством рецепторов к P-селектину или GPIIb/IIIa.

Следует соблюдать осторожность, если пациенты одновременно применяют НПВП (в том числе АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку данные лекарственные препараты, как правило, повышают риск развития кровотечения (см. раздел 4.4.).

СИОЗС/СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с СИОЗС и СИОЗСН, поскольку применение этих препаратов повышает риск кровотечения. Результаты клинических исследований продемонстрировали численное повышение больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при одновременном применении этих препаратов.

Варфарин

Переход пациентов с терапии АВК – варфарином (МНО = от 2,0 до 3,0) на терапию ривароксабаном (20 мг) или с терапии ривароксабаном (20 мг) на терапию варфарином (МНО = от 2,0 до 3,0) увеличивались показатели протромбинового времени/МНО (Неопластин) больше, чем при простой суммации эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-фактора Ха, протромбиназо-индуцированное время свертывания и НЕР-тест. Начиная с 4 дня после прекращения применения варфарина все лабораторные показатели (в том числе протромбиновое время, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭПТ) отражают только влияние ривароксабана.

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты варфарина во время переходного периода, можно использовать значение МНО при $C_{\text{промежут}}$ ривароксабана (через 24 часа предыдущего приема ривароксабана), так как в данный момент времени влияние ривароксабана на результаты анализа минимально.

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение ривароксабана с мощным индуктором изофермента CYP3A4 и R-гр рифампицином приводило к уменьшению AUC ривароксабана в среднем приблизительно на 50 % с параллельным снижением его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или

препаратами Зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения ривароксабана с мощными индукторами CYP3A4, если только пациент не находится под тщательным медицинским наблюдением на предмет выявления симптомов тромбоза.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Не отмечалось клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат изофермента CYP3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатином (субстрат изофермента CYP3A4 и P-gp) либо омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует основные изоформы цитохрома (например, изофермент CYP3A4) и не индуцирует их.

Не было выявлено клинически значимого взаимодействия с пищей (см. раздел 4.2.).

Лабораторные параметры

Учитывая механизм действия, ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ, НерТест) (см. раздел 5.1.).

Дети

Степень межлекарственных взаимодействий у детей не известна. Приведенные ниже данные о взаимодействии, полученные у взрослых пациентов, и предупреждения в разделе 4.4. должны быть приняты во внимание для педиатрической популяции.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали репродуктивную токсичность. Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности ривароксабана проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).

Женщины детородного возраста должны избегать беременности (следует использовать эффективные методы контрацепции) во время терапии ривароксабаном.

Лактация

Безопасность и эффективность ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Фармакодинамические данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении ривароксабана в грудное молоко. Препарат Ривароксия противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания либо об отмене терапии препаратом

Ривароксия.

Фертильность

Специфических исследований ривароксабана по оценке фертильности у человека не проводилось. Исследования показали, что ривароксабан не оказывает влияния на мужскую и женскую фертильность у крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Ривароксия практически не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При применении ривароксабана отмечались случаи обмороков (с частотой: нечасто) и головокружения (с частотой: часто) (см. раздел 4.8), которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами. Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивали в тринадцати основных исследованиях III фазы (см. Таблицу 1).

Суммарно 69 608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы и 488 детей в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы принимали ривароксабан.

Таблица 1. Число исследуемых пациентов, общая суточная доза препарата и максимальная продолжительность лечения в исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов

Показание к применению	Число пациентов*	Общая суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	3 997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	6 790	День 1–21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг	21 месяц

		После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте от 0 до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов после ОКС	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с АСК или АСК + клопидогрел или тиклопидин	31 месяц
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов с ИБС/ЗПА	18 244	5 мг при сопутствующем применении с АСК/10 мг при монотерапии	47 месяцев
	3 256**	5 мг в комбинации с АСК	42 месяца

* Пациенты, получившие по меньшей мере, одну дозу ривароксабана

** Из исследования VOYAGER PAD.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ривароксабан, были кровотечения (см. раздел 4.4. и «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже) (Таблица 3). Наиболее частыми регистрируемыми кровотечениями были: носовое кровотечение (4,5 %) и кровотечение из желудочно-кишечного тракта (3,8 %).

Таблица 2. Частота развития кровотечений* и анемии у пациентов, получавших ривароксабан, в завершенных клинических исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов

Показание к применению	Кровотечение	Анемия
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава	6,8 % пациентов	5,9 % пациентов
Профилактика ВТЭ, госпитализированных с острым медицинским состоянием	12,6 % пациентов	2,1 % пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	23 % пациентов	1,6 % пациентов
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте от 0 до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	39,5 % пациентов	4,6 % пациентов
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	28 событий на 100 пациенто-лет	2,5 событий на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	22 события на 100 пациенто-лет	1,4 событий на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС/ЗПА	6,7 событий на 100 пациенто-лет	0,15 событий на 100 пациенто-лет**
	8,38 событий на 100 пациенто-лет [#]	0,74 на 100 пациенто-лет*** [#]

* Во всех клинических исследованиях с применением ривароксабана все случаи кровотечения собираются, регистрируются и оцениваются.

** В исследовании COMPASS частота развития анемии была низкой, поскольку применяли выборочный подход к сбору данных по нежелательным явлениям.

*** При сборе данных о нежелательных явлениях применялся выборочный подход.

[#] Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций, зарегистрированных у детей и взрослых при применении ривароксабана, приведена в Таблице 3 ниже с разделением по системно-

органным классам (СОК) и по частоте. Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные у взрослых пациентов в клинических исследованиях III фазы или в ходе пострегистрационного применения**, а также у педиатрических пациентов в двух клинических исследованиях II и двух исследованиях III фазы**

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение числа тромбоцитов)*, тромбоцитопения	-	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы				
-	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек	-	Анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок	-
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутричерепное и внутримозговое кровоизлияние, обморок	-	-	-
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (в том числе в конъюнктиву глаза)	-	-	-	-
Нарушения со стороны сердца				
-	Тахикардия	-	-	-
Нарушения со стороны сосудов				
Артериальная гипотензия, гематома	-	-	-	-

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье	-	-	Эозинофильная пневмония	-
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровотечение из десен, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (в том числе ректальное кровотечение), боль в нижней или верхней части живота, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*	Сухость слизистой оболочки полости рта	-	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз плазме крови	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови*, повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)* в плазме крови	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без такового), холестаза, гепатит (в том числе гепатоцеллюлярное поражение)	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (в том числе нечастые случаи)	Крапивница	-	Синдром Стивенса-Джонсона/токси-	-

генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожное и подкожное кровоизлияние			ческий эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечности*	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу	-	Компартмент-синдром вследствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из мочеполовых путей (в том числе гематурия и меноррагия**), нарушение функции почек (в том числе повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови)	-	-	-	Почечная недостаточность/ острая почечная недостаточность на фоне кровотечения, достаточного, чтобы вызвать гипоперфузию почек
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка*, периферический отек, общий упадок сил (в том числе утомляемость и астения)	Ухудшение самочувствия (включая общее недомогание)	Локализованный отек*	-	-
Лабораторные и инструментальные данные				
-	Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)*, липазы*, амилазы* в плазме крови	-	-	-

Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после проведения процедур (в том числе послеоперационная анемия и кровотечение из раны), ушиб, раневое отделяемое*	-	Сосудистая псевдоаневризма	-	-

* – наблюдали при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава

** – наблюдали при лечении ТГВ, ТЭЛА и при профилактике рецидивов ТГВ/ТЭЛА как очень частые у женщин моложе 55 лет;

**** – наблюдали нечасто при профилактике развития атеротромботических явлений у пациентов после ОКС (после чрескожного коронарного вмешательства)

***** – применяли предварительно заданный выборочный подход к сбору данных по нежелательным явлениям в отдельных исследованиях III фазы. На основании анализа данных этих исследований частота развития нежелательных реакций не увеличилась и новые нежелательные реакции отмечены не были.

Описание отдельных нежелательных реакций

Применение ривароксабана, в связи с его фармакологическим механизмом действия, может быть связано с повышением риска развития скрытого или явного кровотечения любой локализации, что может вызвать постгеморрагическую анемию. Признаки, симптомы и степень тяжести (в том числе летальный исход) будут отличаться в зависимости от локализации и степени выраженности/обширности кровотечения или анемии (см. раздел 4.9. «Лечение кровотечения»). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (т. е. из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей, включая патологическое кровотечение из влагалища или обильное менструальное кровотечение) и анемия чаще возникали при длительном применении ривароксабана по сравнению с лечением АВК. Поэтому для диагностики скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения помимо надлежащего клинического наблюдения может быть важно лабораторное исследование уровня гемоглобина/гематокрита в случаях, когда применимо. Риск развития кровотечений может быть выше в определенных группах пациентов, например, у

пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или у пациентов, получающих сопутствующее лечение, влияющее на гемостаз (см. раздел 4.4. «Риск кровотечений»). Менструальное кровотечение может быть более обильным и/или продолжительным.

Геморрагические осложнения могут проявляться такими симптомами как слабость, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, головокружение, головная боль или необъяснимый отек, одышка и шок неясной этиологии. В некоторых случаях вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в грудной клетке или стенокардия.

При применении ривароксабана были зарегистрированы осложнения, возникающие на фоне тяжелого кровотечения, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность, вызванная гипоперфузией. Поэтому при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянтную терапию, следует учитывать риск развития кровотечения.

Дети

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ

Оценка безопасности у детей и подростков основана на данных по безопасности открытых исследований с активным контролем (двух исследований II фазы и одного III фазы) с участием детей в возрасте от 0 до 18 лет. Данные по безопасности были в целом сопоставимыми для ривароксабана и препарата сравнения в различных возрастных группах детей. В целом профиль безопасности у 412 детей и подростков, получавших ривароксабан, был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому во взрослой популяции, и сохранялся в разных возрастных группах, хотя оценка ограничена небольшим количеством пациентов.

Головная боль (очень часто, 16,7 %), лихорадка (очень часто, 11,7 %), носовое кровотечение (очень часто, 11,2 %), рвота (очень часто, 10,7 %), тахикардия (часто, 1,5 %), повышение концентрации билирубина (часто, 1,5 %) и повышение концентрации конъюгированного билирубина (редко, 0,7 %) регистрировались у педиатрических пациентов чаще, чем у взрослых. Как и во взрослой популяции, меноррагия наблюдалась у 6,6 % (часто) девочек-подростков после менархе. Тромбоцитопения, наблюдаемая в рамках пострегистрационного мониторинга во взрослой популяции, в клинических исследованиях среди педиатрической популяции наблюдалась часто (4,6 %). Нежелательные лекарственные реакции у детей были в основном от легкой до умеренной степени тяжести.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

У взрослых были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций. В связи с ограниченным всасыванием препарата ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего повышения средней экспозиции препарата в плазме крови при применении сверхтерапевтических доз ривароксабана, равных 50 мг и выше у взрослых.

Для взрослых существует специфический антидот (андексанет альфа), блокирующий фармакодинамический эффект ривароксабана.

В случае передозировки ривароксабаном для снижения всасывания может применяться активированный уголь.

Лечение кровотечения

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости вообще отменить лечение данным препаратом. $T_{1/2}$ ривароксабана составляет приблизительно от 5 до 13 часов (см. раздел 5.2.). Лечение должно быть подобрано индивидуально в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости может быть проведено соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с применением процедур контроля кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитарной массы.

Если не представляется возможным контролировать кровотечение с помощью приведенных выше мероприятий, следует рассмотреть возможность введения специфического антидота ингибитора фактора Ха (андексанет альфа), который блокирует фармакодинамический эффект ривароксабана либо специфического прокоагулянтного нейтрализующего препарата обратного действия такого как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса или

рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан весьма ограничен. Эта рекомендация также основана на ограниченных доклинических данных. Следует рассмотреть возможность повторного введения и титрования дозы рекомбинантного фактора VIIa в зависимости от интенсивности кровотечения. При обширных кровотечениях следует рассмотреть возможность консультации гематолога (см. раздел 5.1.).

Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на антикоагулянтную активность ривароксабана. Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт системного гемостатического применения десмопрессина у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствуют. Учитывая высокий уровень связывания с белками плазмы крови, ривароксабан не выводится с помощью диализа.

Дети

Симптомы

Данные у детей ограничены. Отсутствуют данные о дозах, превышающих терапевтические.

Лечение

Специфический антидот (андексанет альфа), блокирующий фармакодинамический эффект ривароксабана, не разрешен к применению у детей.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Ингибирование фактора Ха нарушает внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, подавляя образование тромбина и формирование тромбов. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II), а также не продемонстрировал влияния на тромбоциты.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха.

Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на изменение протромбинового времени, которое тесно коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови (коэффициент корреляции 0,98), если для анализа используется набор Неопластин. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО валидировано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, 5/95 перцентили для протромбинового времени (Неопластин) через 2–4 часа после приема таблетки (т. е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 с при приеме 15 мг ривароксабана два раза в день, и от 15 до 30 с при приеме 20 мг ривароксабана один раз в сутки. В промежутке через 8–16 часов после приема таблетки 5/95 перцентили варьируют от 14 до 24 с при приеме 15 мг два раза в день, и через 18–30 часов после приема таблетки – от 13 до 20 с при приеме 20 мг один раз в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95 перцентили для протромбинового времени (Неопластин) через 1–4 часа после приема таблетки (т. е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 с у пациентов, принимающих 20 мг один раз в сутки, и от 10 до 50 с у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в сутки. В промежутке через 16–36 часов после приема таблетки 5/95 перцентили варьируют от 12 до 26 с у пациентов, принимающих 20 мг один раз в сутки, и от 12 до 26 с у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в сутки.

В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев ($n = 22$) выявлено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух разных типов концентрата протромбинового комплекса (КПК): 3-факторного КПК (факторы II, IX и X) и 4-факторного КПК (факторы II, VII, IX и X). 3-факторный КПК сокращал средние значения протромбинового времени с реагентом Неопластин примерно на 1,0 с в течение 30 мин по сравнению с $\approx 3,5$ с при введении 4-факторного КПК. Напротив, 3-факторный КПК оказывал более выраженное и более быстрое общее влияние на обратимость изменений в образовании эндогенного тромбина по сравнению с 4-факторным КПК (см. раздел 4.9.).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат НерТест; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов

ривароксабана. В период лечения препаратом Ривароксия проводить мониторинг параметров свертывания крови обычно не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть определена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Ха (см. раздел 5.2.).

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, которым проводится плановое хирургическое вмешательство по протезированию тазобедренного или коленного сустава.

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана с целью подтверждения эффективности ривароксабана для профилактики ВТЭ, т. е. проксимального и дистального ТГВ и ТЭЛА у пациентов, которым проводится обширная ортопедическая операция на нижних конечностях. В контролируемых рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях фазы III в рамках программы RECORD приняли участие 9 500 пациентов (7 050 – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и 2 531 – тотальное эндопротезирование коленного сустава). Ривароксабан 10 мг один раз в сутки, применение которого начинали не ранее чем через 6 часов после оперативного вмешательства, сравнивали с эноксапарин 40 мг один раз в сутки, применение которого начинали за 12 часов до операции.

Во всех 3 исследованиях фазы III (см. Таблицу 4) ривароксабан существенно снижал частоту возникновения общей ВТЭ (любой тип, определяемый с помощью венографии, или клинически выраженный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и смерть) и массивной ВТЭ (проксимальный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и смерть, связанная с ВТЭ) – предварительно определенных первичных и основных вторичных конечных точек оценки эффективности. Кроме того, во всех трех исследованиях частота развития клинически выраженной ВТЭ (клинически выраженный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода, смерть, связанная с ВТЭ), была ниже по сравнению с пациентами, получавшими эноксапарин.

Основная конечная точка оценки безопасности (обширное кровотечение) характеризовалась сопоставимой частотой развития у пациентов, получавших ривароксабан 10 мг и эноксапарин 40 мг.

Таблица 4: Результаты оценки эффективности и безопасности в клинических исследованиях фазы III

	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3
Популяция исследования	4 541 пациенту было проведено тотальное эндопротезирование	2 509 пациентам было проведено тотальное эндопротезирование	2531 пациенту было проведено тотальное эндопротезирование

	тазобедренного сустава			тазобедренного сустава			коленного сустава		
	Рива-роксабан	Эноксапарин		Рива-роксабан	Эноксапарин		Рива-роксабан	Эноксапарин	
Доза препарата и длительность применения после операции	10 мг один раз в сутки	40 мг один раз в сут		10 мг один раз в сутки	40 мг один раз в сут		10 мг один раз в сутки	40 мг один раз в сут	
	35 ± 4 дня	35 ± 4 дня		35 ± 4 дня	12 ± 2 дня		12 ± 2 дня	12 ± 2 дня	
ВТЭ, всего	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Массивная ВТЭ	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Клинически выраженная ВТЭ	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Обширные кровотечения	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Анализ объединенных результатов исследований фазы III подтвердил данные, полученные в отдельных исследованиях, в отношении снижения общей ВТЭ, массивной ВТЭ и клинически выраженной ТВЭ при применении ривароксабана 10 мг один раз в сутки по сравнению с эноксапарином 40 мг один раз в сутки.

Помимо программы исследований фазы III RECORD было проведено пострегистрационное, неинтервенционное, открытое когортное исследование (XAMOS) с участием 17 413 пациентов, которым проводили обширную ортопедическую операцию на тазобедренном или коленном суставе, с целью сравнения ривароксабана с другими видами фармакологической тромбопрофилактики (стандартная терапия) в условиях реальной клинической практики. Клинически выраженная ВТЭ возникала у 57 (0,6 %) пациентов в группе ривароксабана (n = 8 778) и 88 (1,0 %) пациентов в группе стандартной терапии (n = 8635; отношение риска (OR) = 0,63; 95 % ДИ: 0,43-0,91); популяция оценки безопасности). Обширные кровотечения были зарегистрированы у 35 (0,4 %) и 29 (0,3 %) пациентов, соответственно, в группах ривароксабана и стандартной терапии (OR = 1,10; 95 % ДИ: 0,67–1,80). Таким образом, результаты согласовались с результатами базовых рандомизированных исследований.

Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА

Программа клинических исследований ривароксабана была спланирована с целью демонстрации эффективности ривароксабана при первоначальном и последующем лечении острого ТГВ и ТЭЛА и для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Более 12 800 пациентов были исследованы в 4 рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях фазы III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice), и, кроме того, был проведен предварительно запланированный объединенный анализ результатов исследований Einstein DVT и Einstein PE. Общая комбинированная продолжительность лечения во всех исследованиях составляла до 21 месяца.

В исследовании Einstein DVT 3 449 пациентов с острым ТГВ получали лечение ТГВ и профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА (пациентов, поступивших с клинически выраженной ТЭЛА, не включали в данное исследование). Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователем.

В первые 3 недели лечения острого ТГВ применяли ривароксабан 15 мг два раза в сутки, затем применяли ривароксабан 20 мг один раз в сутки.

В исследовании Einstein PE 4 832 пациента с острой ТЭЛА получали лечение по поводу ТЭЛА и профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователем.

Для первоначального лечения острой ТЭЛА применяли ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем применяли ривароксабан 20 мг один раз в сутки.

Как в исследовании Einstein DVT, так и в исследовании Einstein PE препаратом сравнения являлся эноксапарин, который применяли не менее 5 дней в комбинации с антагонистом витамина К до тех пор, пока показатели протромбиновое время/МНО не достигали терапевтического диапазона ($\geq 2,0$). Лечение продолжали АВК в дозе, скорректированной для поддержания показателей протромбиновое время/МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0.

В исследовании Einstein Extension 1 197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА были изучены при проведении профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла дополнительные 6 или 12 месяцев (по клинической оценке исследователем) у пациентов, которые завершили 6-месячное или 12-месячное лечение ВТЭ. Применение ривароксабана 20 мг один раз в сутки сравнивали с плацебо.

В исследованиях Einstein DVT, PE и Extension использовали одинаковые предварительно определенные первичные и вторичные критерии оценки эффективности. Первичным критерием оценки эффективности была клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ, определяемая как комбинация рецидива ТГВ или ТЭЛА с летальным исходом или без него. Вторичный критерий оценки эффективности был определен как комбинация рецидива ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и общей смертности.

В исследовании Einstein Choice 3 396 пациентов с подтвержденным клинически

выраженным ТГВ и/или ТЭЛА, которые завершили 6-12-месячное антикоагулянтное лечение были изучены на предмет профилактики ТЭЛА с летальным исходом или рецидива клинически выраженного ТГВ или ТЭЛА без летального исхода. Пациенты с показанием к продолжению антикоагулянтного лечения в терапевтической дозе в исследование не включались. Длительность лечения составляла до 12 месяцев в зависимости от индивидуальной даты рандомизации (медиана: 351 день). Применение ривароксабана 20 мг один раз в сутки и ривароксабана 10 мг один раз в сутки сравнивали с применением АСК 100 мг один раз в сутки.

Первичным критерием оценки эффективности была клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ, определяемая как комбинация рецидива ТГВ, ТЭЛА с летальным исходом или без него.

В исследовании Einstein DVT (см. Таблицу 5) ривароксабан был не менее эффективен, чем эноксапарин/АВК по первичному критерию эффективности ($p < 0,0001$ (критерий не меньшей эффективности); ОР = 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (критерий более высокой эффективности)). Предварительно установленная чистая клиническая польза (первичный критерий эффективности плюс обширные кровотечения) была зарегистрирована с ОР 0,67 (95 % ДИ: 0,47-0,95), номинальное $p = 0,027$) в пользу ривароксабана. Показатели МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем в течение 60,3 % времени при средней продолжительности лечения 189 дней и 55,4 %, 60,1 % и 62,8 % времени, соответственно, в группах 3, 6 и 12 месяцев запланированного лечения. В группе эноксапарина/АВК отсутствовала явная связь между уровнем среднего ТТТ по центру (время в заданном диапазоне МНО 2,0-3,0) в терцилях равного размера и частотой возникновения рецидивирующей ВТЭ ($p = 0,932$ для взаимодействия). В наивысшем терциле по центру ОР для ривароксабана в сравнении с варфарином составляло 0,69 (95 % ДИ: 0,35-1,35).

Частота первичного (обширные или клинически значимые необширные кровотечения), а также вторичного критерия оценки безопасности (обширные кровотечения) была сходной в обеих группах лечения.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании фазы III Einstein DVT

Популяция исследования	3 449 пациентов с клинически выраженным острым ТГВ	
Доза препарата и длительность применения	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N = 1 731	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N = 1 718
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Клинически выраженная	20	18

рецидивирующая ТЭЛА	(1,2 %)	(1,0 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1 %)	0
ТЭЛА со смертельным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Обширное или клинически значимое необширное кровотечение	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Обширные кровотечения	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки

б) Эноксапарин не менее 5 дней с одновременным и последующим применением АВК

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность с предварительно установленным ОР = 2,0);
ОР = 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (более высокая эффективность)

В исследовании Einstein PE (см. Таблицу 6) ривароксабан был не менее эффективен, чем эноксапарин/АВК с точки зрения первичного критерия оценки эффективности ($p = 0,0026$ (критерий не меньшей эффективности); ОР = 1,123 (0,749–1,684)). Предварительно установленная чистая клиническая польза (первичный критерий эффективности плюс обширные кровотечения) была зарегистрирована с ОР = 0,849 ((95 % ДИ: 0,633–1,139), номинальное значение $p=0,275$). Показатели МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем в течение 63 % времени при средней продолжительности лечения 215 дней и 57 %, 62 % и 65 % времени, соответственно, в группах лечения с запланированной продолжительностью 3, 6 и 12 месяцев. В группе эноксапарина/АВК отсутствовала явная связь между уровнем среднего ТТТ по центру (время в заданном диапазоне МНО (Time in Target INR Range) 2,0–3,0) в терцилях равного размера и частотой встречаемости рецидивирующей ВТЭ ($p = 0,082$ для взаимодействия). В наивысшем терциле по центру ОР для ривароксабана в сравнении с варфарином составляло 0,642 (95 % ДИ: 0,277–1,484).

Показатели частоты для первичного критерия оценки безопасности (обширные или клинически значимые необширные кровотечения) были немного ниже в группе лечения ривароксабаном (10,3 % (249/2412)) по сравнению с группой лечения эноксапарин/АВК (11,4 % (274/2405)). Показатели частоты для вторичного критерия оценки безопасности (обширные кровотечения) были ниже в группе ривароксабана (1,1 % (26/2412)) по сравнению с группой эноксапарина/АВК (2,2 % (52/2405)) с ОР = 0,493 (95 % ДИ: 0,308–0,789).

Таблица 6. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании фазы III Einstein PE

Популяция исследования	4 832 пациента с острой клинически выраженной ТЭЛА	
Доза препарата и длительность применения	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N = 2 419	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N = 2 413
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	0	2 (<0,1 %)
ТЭЛА со смертельным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Обширное или клинически значимое необширное кровотечение	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Обширные кровотечения	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки

б) Эноксапарин не менее 5 дней с одновременным и последующим применением АВК

* $p < 0,0026$ (не меньшая эффективность с предварительно установленным $OR = 2,0$); $OR = 1,123$ (0,749–1,684)

Был проведен предварительно запланированный объединенный анализ исходов в исследованиях Einstein DVT и PE (см. Таблицу 7).

Таблица 7. Результаты оценки эффективности и безопасности в объединенном анализе исследований III фазы Einstein DVT и Einstein PE

Популяция исследования	8 281 пациент с острым клинически выраженным ТГВ или ТЭЛА	
Доза препарата и длительность применения	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N = 4 150	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N = 4 131
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
ТЭЛА со смертельным исходом /смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Обширное или клинически значимое необширное кровотечение	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Обширные кровотечения	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки

b) Эноксапарин не менее 5 дней с одновременным и последующим применением АВК

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность с предварительно установленным ОР = 1,75); ОР = 0,886 (0,661–1,186)

Предварительно установленная чистая клиническая польза – показатель целесообразности назначения лекарственного препарата, который сопоставляет его эффективность и безопасность (первичный критерий эффективности плюс обширные кровотечения) в объединенном анализе была зарегистрирована с ОР = 0,771 ((95 % ДИ: 0,614–0,967), номинальное значение $p = 0,0244$).

В исследовании Einstein Extension (см. Таблицу 8) ривароксабан был эффективнее плацебо с точки зрения первичного и вторичного критериев оценки эффективности. По первичному критерию оценки безопасности (обширные кровотечения) отмечалась не значимая, численно более высокая частота встречаемости этого критерия у пациентов, получавших ривароксабан 20 мг один раз в сутки, по сравнению с плацебо. Вторичные критерии оценки безопасности (обширные или клинически значимые необширные кровотечения) продемонстрировали более высокую частоту у пациентов, получавших ривароксабан 20 мг один раз в сутки, по сравнению с плацебо.

Таблица 8. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании фазы III Einstein Extension

Популяция исследования	1 197 пациентов продолжили лечение и профилактику рецидивирующей ВТЭ	
	Ривароксабан ^{а)} 6 или 12 месяцев N = 602	Плацебо 6 или 12 месяцев N = 594
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
ТЭЛА с летальным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Обширные кровотечения	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Клинически значимое необширное кровотечение	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

а) Ривароксабан 20 мг один раз в сутки

* $p < 0,0001$ (более высокая эффективность), ОР = 0,185 (0,087-0,393)

В исследовании Einstein Choice (см. Таблицу 9) ривароксабан 20 мг и 10 мг были эффективнее ацетилсалициловой кислоты 100 мг по первичному критерию оценки эффективности. Основным критерий безопасности (обширные кровотечения) был сходен у пациентов, получавших ривароксабан 20 мг и 10 мг один раз в сутки по сравнению с

АСК 100 мг.

Таблица 9. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании фазы III Einstein Choice

Популяция исследования	3 396 пациентов продолжили профилактику рецидивирующей ВТЭ		
	ивароксабан 20 мг один раз в сутки N = 1 107	Ривароксабан 10 мг один раз в сутки N = 1 127	АСК, 100 мг один раз в сутки N = 1 131
Средняя продолжительность лечения [межквартильный диапазон]	349 [189-362] дней	353 [190-362] дней	350 [186-362] дней
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
ТЭЛА со смертельным исходом /смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ, ИМ, инсульт или системная эмболия вне ЦНС	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Обширные кровотечения	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Клинически значимое необширное кровотечение	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ или обширное кровотечение (чистая клиническая польза)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)**	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (более высокая эффективность) ривароксабан 20 мг один раз в сутки в сравнении с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР = 0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (более высокая эффективность) ривароксабан 10 мг один раз в сутки в сравнении с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР=0,26 (0,14–0,47)

+ ривароксабан 20 мг один раз в сутки в сравнении с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР = 0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (номинально)

++ ривароксабан 10 мг один раз в сутки в сравнении с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР = 0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (номинально)

Помимо программы исследований фазы III EINSTEIN было проведено проспективное, неинтервенционное, открытое, когортное исследование (XALIA) с централизованной оценкой исходов, в том числе рецидивов ВТЭ, обширных кровотечений и случаев смерти. 5 142 пациента с острым ТГВ были включены в исследование для оценки долгосрочной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией в клинической практике. Частота развития массивных кровотечений, рецидивов ВТЭ и общей смертности на фоне применения ривароксабана составляла 0,7 %, 1,4 % и 0,5 % соответственно. Наблюдались отличия в исходных характеристиках пациентов, включая возраст, наличие злокачественного новообразования и нарушение функции почек. Для учета измеренных исходных различий использовали предварительно определенный стратифицированный анализ показателя предрасположенности, но, несмотря на это, на результаты анализа могут повлиять остаточные искажающие факторы. Скорректированные ОР для сравнения ривароксабана и стандартной терапии по частоте обширного кровотечения, рецидивирующей ВТЭ и общей смертности составляли 0,77 (95 % ДИ: 0,40–1,50), 0,91 (95 % ДИ: 0,54–1,54) и 0,51 (95 % ДИ: 0,24–1,07) соответственно. Данные результаты в клинической практике согласуются с установленным профилем безопасности при применении по данному показанию.

Пациенты с АФС с тройной серопозитивностью и высоким риском тромбозных осложнений

В спонсируемом исследователем, рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе и с высоким риском тромбозных осложнений, у которых диагностирован АФС (положительный результат для всех трех тестов на АФС (тройная серопозитивность): наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты развития тромбозных событий у пациентов в группе ривароксабана по сравнению с терапией варфарином. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с КК < 50 мл/мин) и 61 пациент – в группу варфарина (МНО 2,0–3,0). Тромбозные осложнения отмечены у 12% пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 случая ишемического инсульта и 3 случая ИМ). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, тромбозные осложнения не были зарегистрированы.

Массивное кровотечение зарегистрировано у 4 пациентов (7 %) в группе ривароксабана и у 2 пациентов (3 %) в группе варфарина.

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет по показанию профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения не установлены.

Протромбиновое время (Неопластин), АЧТВ и анти-Ха активность, измеренная с помощью калиброванного количественного теста, тесно коррелируют с концентрациями в плазме крови у детей. Корреляция между анти-Ха активностью и плазменной концентрацией является линейной с тангенсом угла наклона прямой, близким к 1. Могут возникать индивидуальные расхождения более высоких или более низких значений анти-Ха активности по сравнению с соответствующими концентрациями в плазме крови. В период лечения ривароксабаном не требуется проводить мониторинг параметров свертывания крови. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрации ривароксабана могут быть измерены в мкг/л при помощи калиброванных количественных тестов анти-Ха активности (см. Таблицу 10 для диапазонов наблюдаемых концентраций ривароксабана в плазме крови у детей). При использовании теста анти-Ха активности для количественной оценки концентраций ривароксабана в плазме крови у детей необходимо учитывать нижний предел количественной оценки. Пороговые значения для критериев эффективности или безопасности не установлены.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей

Было проведено 6 открытых многоцентровых исследований с участием детей, в которые в общем были включены 727 детей с подтвержденной острой ВТЭ, из которых 528 получали ривароксабан. Доза ривароксабана, которая применялась у детей от рождения до 18 лет, была скорректирована по массе тела и приводила к действию ривароксабана, аналогичному при приеме дозы 20 мг ривароксабана один раз в сутки у взрослых пациентов с ТГВ, что подтверждено в исследовании III фазы (см. раздел 5.2.). Исследование EINSTEIN Junior – рандомизированное, открытое многоцентровое клиническое исследование III фазы с активным контролем с участием 500 пациентов (в возрасте от рождения до 18 лет) с подтвержденной острой ВТЭ, из которых 276 детей были в возрасте от 12 до 18 лет, 101 ребенок – в возрасте от 6 до 12 лет, 69 детей – в возрасте от 2 до 6 лет и 54 ребенка в возрасте от 0 до 2 лет.

ВТЭ классифицировалась как катетер-ассоциированная ВТЭ (90/335 пациентов в группе

ривароксабана, 37/165 пациентов в группе препарата сравнения), тромбоз вен головного мозга и синусов (74/335 пациентов в группе ривароксабана, 43/165 пациентов в группе препарата сравнения) или как другие ВТЭ, включая ТГВ и ТЭЛА (не катетер-ассоциированная ВТЭ, 171/335 пациентов в группе ривароксабана, 85/165 пациентов в группе препарата сравнения). Наиболее распространенной ВТЭ у детей в возрасте от 12 до 18 лет была не катетер-ассоциированная ВТЭ у 211 детей (76,4 %); у детей в возрасте от 6 до 12 лет и от 2 до 6 лет – тромбоз вен головного мозга и синусов у 48 детей (47,5 %) и у 35 детей (50,7 %) соответственно; у детей младше 2 лет – катетер-ассоциированная ВТЭ у 37 детей (68,5 %)). В группе ривароксабана не было детей младше 6 месяцев с тромбозом вен головного мозга и синусов. У 22 пациентов с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов была инфекция ЦНС (13 пациентов в группе ривароксабана и 9 пациентов в группе препарата сравнения).

ВТЭ была спровоцирована постоянными или временными факторами риска или их совокупностью у 438 (87,6 %) детей.

Пациенты получали начальное лечение терапевтическими дозами нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса в течение, по крайней мере, 5 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 или в группу ривароксабана в дозе, скорректированной по массе тела, или в группу препарата сравнения (гепарины, АВК) в течение основного периода лечения, составившего 3 месяца (1 месяц для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ). В случае клинической осуществимости в конце основного периода лечения проводилась повторная визуализация сосудов; первичная проводилась на этапе включения в исследование. После этого прием исследуемого препарата мог быть прекращен или, по решению исследователя, продолжался суммарно до 12 месяцев (для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ до 3 месяцев).

Первичной конечной точкой эффективности была частота симптомного рецидива ВТЭ. Первичной конечной точкой безопасности была комбинированная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений. Все конечные точки эффективности и безопасности централизованно оценивались независимым комитетом, для которого было заслеплено распределение пациентов по группам лечения. Результаты эффективности и безопасности приведены в Таблицах 10 и 11 ниже.

Рецидив ВТЭ произошел у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 5 из

165 пациентов в группе сравнения. Комбинированная частота большого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения отмечалась у 10 из 329 пациентов (3 %), получавших ривароксабан, и у 3 из 162 пациентов (1,9 %), получавших препарат сравнения. Чистая клиническая выгода (комбинированная частота симптомного рецидива ВТЭ и большого кровотечения) отмечена у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 7 из 165 пациентов в группе сравнения. Реканализация вены при повторной визуализации наблюдалась у 128 из 335 пациентов при лечении ривароксабаном и у 43 из 165 пациентов в группе препарата сравнения. Эти результаты были в целом сопоставимыми у детей разных возрастных групп. В группе ривароксабана было 119 детей (36,2 %) с любым кровотечением, возникшим на фоне терапии, а в группе препарата сравнения – 45 детей (27,8 %).

Таблица 10. Результаты профиля эффективности в конце основного периода лечения

Событие	Ривароксабан N=335*	Препарат сравнения N=165*
Рецидив ВТЭ (первичная конечная точка эффективности)	4 (1,2 %, 95 % ДИ 0,4 %–3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % ДИ 1,2 %–6,6 %)
Комбинированная конечная точка: симптомный рецидив ВТЭ + бессимптомное ухудшение при повторной визуализации	5 (1,5 %, 95 % ДИ 0,6 %–3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % ДИ 1,6 %–7,6 %)
Комбинированная конечная точка: симптомный рецидив ВТЭ + бессимптомное ухудшение + отсутствие изменений при повторной визуализации	21 (6,3 %, 95 % ДИ 4,0 %–9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % ДИ 7,3 %–17,4 %)
Реканализация вены при повторной визуализации	128 (38,2 %, 95 % ДИ 33,0 %–43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % ДИ 19,8 %–3,0 %)
Комбинированная конечная точка: симптомный рецидив ВТЭ + большое кровотечение (чистая клиническая выгода)	4 (1,2 %, 95 % ДИ 0,4 %–3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % ДИ 2,0 %–8,4 %)

Тромбоэмболия легочной артерии со смертельным или несмертельным исходом	1 (0,3 %, 95 % ДИ 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % ДИ 0,0 %-3,1 %)
---	-----------------------------------	-----------------------------------

* полная выборка для анализа, т. е. все дети, которые были рандомизированы

ДИ = доверительный интервал

Таблица 11. Результаты профиля безопасности в конце основного периода лечения

Событие	Ривароксабан N=329*	Препарат сравнения N=162*
Комбинированная конечная точка: большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение (первичная конечная точка безопасности)	10 (3,0 %, 95 % ДИ 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % ДИ 0,5 %-5,3 %)
Большое кровотечение	0 (0,0 %, 95 % ДИ 0,0 %-1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % ДИ 0,2 %-4,3 %)
Любое кровотечение, возникшее на фоне терапии	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* выборка для анализа безопасности, т.е. все дети, которые были рандомизированы и получили по крайней мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата.

Профиль эффективности и безопасности ривароксабана был в целом сопоставимым у педиатрической популяции с ВТЭ и взрослой популяции с ТГВ/ТЭЛА, однако соотношение пациентов с любым кровотечением было выше в педиатрической популяции с ВТЭ по сравнению со взрослой популяцией с ТГВ/ТЭЛА.

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Было проведено рандомизированное, открытое многоцентровое исследование (PIONEER AF-PCI) для сравнения безопасности двух режимов дозирования ривароксабана в сравнении с одним режимом дозирования АВК с участием 2124 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием по поводу атеросклеротического заболевания. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для 12-месячной терапии. Пациенты с инсультом или ТИА в анамнезе не включались в исследование.

Группа 1 получала 15 мг ривароксабана один раз в сутки (10 мг один раз в сутки у

пациентов с КК 30–49 мл/мин) и ингибитор рецептора P2Y₁₂. Группа 2 получала 2,5 мг ривароксабана два раза в сутки и двойную антитромбоцитарную терапию (т. е. 75 мг клопидогрела (или альтернативный ингибитор рецептора P2Y₁₂) и АСК в низкой дозе) в течение 1, 6 или 12 месяцев с последующим переходом на 15 мг ривароксабана (10 мг один раз в сутки у пациентов с КК 30–49 мл/мин) один раз в сутки с АСК в низкой дозе. Группа 3 получала АВК в скорректированной дозе и двойную антитромбоцитарную терапию в течение 1, 6 или 12 месяцев с последующим переходом на АВК в скорректированной дозе, с АСК в низкой дозе.

Первичная конечная точка безопасности, случаи клинически значимого кровотечения, зарегистрирована у 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) и 167 (24,0 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3, соответственно (отношение рисков [ОР] 0,59; 95 % ДИ 0,47–0,76; $p < 0,001$, и ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,80; $p < 0,001$, соответственно). Вторичная конечная точка (суммарная частота сердечно-сосудистых событий: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт) развилась у 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) и 36 (5,2 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3 соответственно. Каждый из режимов ривароксабана показал значимое снижение частоты случаев клинически значимого кровотечения по сравнению с терапией АВК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ со стентированием.

Первичной целью исследования PIONEER AF-PCI являлась оценка безопасности. Данные по эффективности (включая тромбоемболические события) в этой популяции ограничены.

Пациенты с тройным серопозитивным АФС высокого риска

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован АФС с высоким риском тромбоемболических событий (положительный результат для всех трех тестов на АФС: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты событий у пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с КК < 50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2,0–3,0). Тромбоемболические события произошли у 12 % пациентов, рандомизированных в

группу ривароксабана (4 ишемических инсульта и 3 инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, события не были зарегистрированы. Большое кровотечение произошло у 4 пациентов (7 %) из группы ривароксабана и 2 пациентов (3 %) из группы варфарина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Представленная ниже информация основана на данных, полученных во взрослой популяции.

Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2–4 часа после приема таблетки.

После приема внутрь ривароксабан всасывается почти полностью, и его биодоступность при приеме таблеток 2,5 мг и 10 мг – высокая (80-100 %) как натощак, так и после приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} при приеме в дозах 2,5 мг и 10 мг.

В связи со сниженной степенью всасывания биодоступность после приема внутрь таблетки 20 мг натощак составляла 66 %. При приеме ривароксабана в таблетках 20 мг вместе с пищей наблюдалось увеличение среднего значения AUC на 39 % по сравнению с приемом таблеток натощак, что свидетельствует о практически полном всасывании и высокой биодоступности препарата при приеме внутрь. Препарат Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг и 20 мг следует принимать вместе с пищей (см. раздел 4.2.).

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью, коэффициент вариабельности (CV%) варьирует от 30 % до 40 %.

Всасывание ривароксабана зависит от места его высвобождения в желудочно-кишечном тракте. Снижение на 29 % и 56 % в AUC и C_{max} соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось при введении гранулята ривароксабана, в проксимальный отдел тонкой кишки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Поэтому следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции ривароксабана.

Биодоступность (AUC и C_{max}) ривароксабана при приеме внутрь целой таблетки в дозировке 20 мг сопоставима с биодоступностью препарата в виде измельченной таблетки (в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде), а также с биодоступностью

препарата при введении через назогастральный зонд с последующим приемом энтерального питания. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам.

Распределение

Ривароксабан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови; она составляет приблизительно 92-95 %, в основном ривароксабан связывается с сывороточным альбумином. Объем распределения (V_{ss}) умеренный, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация и элиминация

Приблизительно $\frac{2}{3}$ от полученной внутрь дозы ривароксабана метаболизируется, а затем выводится почками и через кишечник в равных соотношениях. Оставшаяся $\frac{1}{3}$ полученной внутрь дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде главным образом за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-гр и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Неизмененный ривароксабан является наиболее важным соединением в плазме крови, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. После внутривенного введения дозы 1 мг $T_{1/2}$ составляет примерно 4,5 часа. После приема внутрь выведение препарата ограничивается его скоростью всасывания. $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 часов у молодых испытуемых и 11–13 часов – у пациентов пожилого возраста.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна при дозах до 15 мг один раз в сутки натощак. При приеме таблеток 10 мг, 15 мг и 20 мг после приема пищи отмечалась пропорциональность принятой внутрь дозе. При применении ривароксабана в более высоких дозах наблюдается ограничиваемое растворением всасывание со снижением биодоступности и скорости всасывания.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пол

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено.

Анализ полученных данных не выявил существенных различий в экспозиции

ривароксабана у детей разного пола.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста концентрация ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых пациентов; среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. Коррекции дозы не требуется.

Масса тела

Существенные изменения массы тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияют на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различие составляет менее 25 %). Коррекции дозы не требуется.

Межэтнические различия

Клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдалось.

Нарушение функции печени

У взрослых пациентов с циррозом печени и легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза).

У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC несвязанного препарата повышалась в 2,6 раз. У таких пациентов также снижалось выведение ривароксабана почками, аналогично пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести. Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха увеличивалось в 2,6 раз у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами; показатели протромбинового времени также увеличивались в 2,1 раза. Пациенты со печеночной недостаточностью средней степени тяжести более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией препарата и протромбиновым временем.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с

коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечения, включая пациентов с циррозом печени с печеночной недостаточностью класса В и С по классификации Чайлд-Пью.

Нарушение функции почек

У взрослых пациентов с нарушением функции почек наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, коррелировавшее со снижением почечной функции, которая оценивалась измерением клиренса креатинина. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК 50–80 мл/мин), нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30–49 мл/мин) или нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК 15–29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC).

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степенью общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также удлинялось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК < 15 мл/мин отсутствуют. Предполагается, что ривароксабан не подвергается диализу в связи с высоким связыванием с белками плазмы.

Не рекомендуется применять препарат у пациентов с КК < 15 мл/мин. Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с КК 15–29 мл/мин (см. раздел 4.4.).

Фармакокинетика у пациентов

У взрослых пациентов, получавших ривароксабан для лечения острого ТГВ в дозе 20 мг один раз в сутки, геометрическое среднее концентраций (90 % интервал прогнозирования) через 2–4 часа и примерно через 24 часа после применения (приблизительно соответствует C_{max} и минимальной концентрациям (C_{min}) в интервале дозирования) составляла 215 (22–535) и 32 (6–239) мкг/л соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и несколькими конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, протромбиновое время. АЧТВ, HepTest) оценивалось после приема широкого диапазона доз (от 5 до 30 мг два раза в сутки). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели E_{max} . Для протромбинового времени модель линейной регрессии в целом лучше описывает данные.

Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Неопластин РТ исходное значение протромбинового времени составило около 13 с с наклоном линии около 3–4 с (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов.

Дети и подростки

Абсорбция

Дети и получали ривароксабан в виде таблеток или суспензии для приема внутрь во время или сразу после кормления или приема пищи, вместе с обычной порцией жидкости для обеспечения надлежащего дозирования у детей. Как у взрослых, так и у детей ривароксабан быстро всасывается после приема внутрь препарата в лекарственной форме таблетки или гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Не отмечалось разницы ни в скорости, ни в степени всасывания между лекарственными формами таблетки и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения отсутствуют, поэтому абсолютная биодоступность ривароксабана у детей неизвестна. Было обнаружено снижение относительной биодоступности при увеличении доз (в мг/кг массы тела), на основании чего можно сделать предположение об ограничениях абсорбции для более высоких доз, даже при приеме с пищей. Препарат Ривароксия в виде таблеток дозировкой 15 мг или 20 мг следует принимать во время кормления или во время еды (см. раздел 4.2.).

Распределение

Специфичные в отношении детей данные о связывании ривароксабана с белками плазмы крови отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. V_{ss} у детей (возрастной диапазон от 0 до 18 лет) после приема внутрь ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 113 л для субъекта с массой тела 82,8 кг.

Биотрансформация и элиминация

Специфичные в отношении детей данные о метаболизме отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. Клиренс у детей (возрастной диапазон от 0 до 18 лет) после приема внутрь ривароксабана,

спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 8 л/ч для субъекта с массой тела 82,8 кг. Средние геометрические значения периода полувыведения, рассчитанные с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, уменьшаются с уменьшением возраста и варьируются от 4,2 часа у подростков до примерно 3 часов у детей в возрасте 2–12 лет, до 1,9 и 1,6 часа у детей в возрасте 0,5–2 лет и менее 0,5 года соответственно.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Масса тела

У детей доза ривароксабана зависит от массы тела. Анализ данных, полученных для детей, не выявил значимого влияния недостаточной массы тела или ожирения на экспозицию ривароксабана.

Межэтнические различия

Анализ полученных данных не выявил значимых межэтнических различий в экспозиции ривароксабана у детей японской, китайской или азиатской этнической принадлежности за пределами Японии и Китая по сравнению с общей педиатрической популяцией.

Нарушение функции печени

Клинические данные для детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Нарушение функции почек

Данные клинических исследований у детей в возрасте от 1 года и старше со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ < 50 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) отсутствуют.

Фармакокинетические данные у пациентов

Геометрическое среднее концентраций (90 % интервал прогнозирования) в интервалах времени отбора проб, примерно соответствующих максимальной и минимальной концентрации в интервале дозирования, у детей с острой ВТЭ, получающих ривароксабан в дозе, зависящей от массы тела, для получения экспозиции, соответствующей таковой у взрослых пациентов с ТГВ, получающих дозу 20 мг один раз в сутки, представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Сводная статистика (геометрическое среднее (90 % интервал прогнозирования)) равновесных концентрации ривароксабана в плазме крови (мкг/л) в зависимости от режима дозирования и возраста

Временные интервалы								
Один раз в сутки	N	от 12 до 18 лет	N	от 6 до 12 лет		-	-	-
2,5–4 часа спустя	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)		-	-	-
20–24 часа спустя	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)		-	-	-
Два раза в сутки	N	от 6 до 12 лет	N	от 2 до 6 лет	N	от 0,5 до 2 лет	-	-
2,5–4 часа спустя	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	н.р.	-	-
10–16 часов спустя	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (н.р. – н.р.)	-	-
Три раза в сутки	N	от 2 до 6 лет	N	от рождения до 2 лет	N	от 0,5 до 2 лет	N	от рождения до 0,5 лет
0,5–3 часа спустя	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 часов спустя	5	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	12	21,4 (10,5–65,6)	11	16,1 (1,03–33,6)

н.р. - не рассчитывалось

Значения ниже нижнего предела количественного определения (НПКО) были заменены на $\frac{1}{2}$ НПКО для расчета статистики (НПКО = 0,5 мкг/л).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Макрогол 8000

Полоксамер 188

Натрия лаурилсульфат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Пленкообразующая смесь:

Гипромеллоза-2910 15 сР

Макрогол 4000

Титана диоксид (Е171)

Железа оксид красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 12 или 14 таблеток в блистере из прозрачного комбинированного материала ПВХ/ПВДХ/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 3, 6, 9 или 10 блистеров (по 10 таблеток) или по 5 блистеров (по 12 таблеток) или по 1, 2, 4, 7, 12 или 14 блистеров (по 14 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Измельченная таблетка препарата Ривароксия может быть введена через назогастральный зонд. Перед введением препарата Ривароксия необходимо убедиться, что зонд располагается в желудке. Следует измельчить таблетку и смешать с 50 мл воды, затем ввести через назогастральный зонд. После чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После введения измельченной таблетки препарата Ривароксия 20 мг следует немедленно ввести энтеральное питание (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Измельченная таблетка препарата Ривароксия стабильна в воде в течение 4 часов.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место
Тел.: +386 7 331 21 11
Факс: +386 7 332 15 37
Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «КРКА, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А
Тел.: + 996 (312) 66 22 50
Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz
Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000716)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 21 апреля 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

26 июня 2024 г.

Общая характеристика лекарственного препарата Ривароксия доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org>.