

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксия, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка содержит 2,5 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 бледно-коричневато-желтого до коричневато-желтого цвета с гравировкой «2.5» на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ривароксия показан к применению у взрослых.

- Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых (СС) причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или с АСК и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином.
- Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие СС причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с АСК.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная доза составляет 2,5 мг два раза в день.

Профилактика смерти вследствие СС причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после ОКС

После ОКС рекомендованная доза для профилактики сосудистых событий составляет 1 таблетку препарата Ривароксия 2,5 мг два раза в сутки. Пациентам также необходимо

принимать суточную дозу АСК 75–100 мг или суточную дозу АСК 75–100 мг в сочетании с суточной дозой клопидогрела 75 мг или стандартной суточной дозой тиклопидина.

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

Лечение препаратом Ривароксия в дозе 2,5 мг следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лечение препаратом Ривароксия следует начинать минимум через 24 часа после госпитализации. Прием препарата Ривароксия в дозе 2,5 мг следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие СС причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА

Рекомендованная доза для профилактики сосудистых событий у пациентов с ИБС или ЗПА – 1 таблетка препарата Ривароксия 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с суточной дозой АСК 75–100 мг.

Пациентам после успешной процедуры реваскуляризации нижних конечностей (хирургической или эндоваскулярной, включая гибридные процедуры) вследствие симптомного ЗПА следует начинать лечение только после достижения гемостаза.

Длительность лечения должна определяться индивидуально для каждого пациента на основании регулярных оценок. Необходимо взвешивать риск возникновения тромботических событий по сравнению с риском кровотечения.

Двойная антитромбоцитарная терапия

У пациентов с острым тромботическим явлением или необходимостью вмешательства на сосудах, которым требуется двойная антитромбоцитарная терапия, следует оценить необходимость продолжения приема по 1 таблетке препарата Ривароксия 2,5 мг два раза в сутки в зависимости от типа тромботического явления или вмешательства, а также схемы антитромбоцитарной терапии. Безопасность и эффективность препарата Ривароксия в дозе 2,5 мг при приеме два раза в сутки в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией были изучены у пациентов:

- недавно перенесших ОКС, в комбинации с АСК и клопидогрелом/тиклопидином (см. раздел 4.1.), и

- после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА. в комбинации с АСК и, если применимо, краткосрочным применением клопидогрела (см. раздел 4.4.).

Действия при пропуске приема препарата

Если доза пропущена, пациент должен продолжить прием препарата Ривароксия в обычной дозе, то есть в следующий запланированный в соответствии с рекомендациями прием. Не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

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

При переходе пациентов с терапии АВК на терапию препаратом Ривароксия значения международного нормализованного отношения (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 вероятность 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 пациентов, которые переходят с терапии препаратом Ривароксия на терапию АВК, последние следует принимать непрерывно до тех пор, пока значение МНО не составит $\geq 2,0$. В первые два дня переходного периода АВК следует применять в стандартной дозе, впоследствии доза АВК определяется в соответствии со значением МНО. Так как пациенты в этот период получают одновременно, и препарат Ривароксия, и АВК, МНО следует оценивать не ранее, чем через 24 часа (после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Ривароксия). Таким образом, после прекращения применения препарата Ривароксия значение МНО может быть достоверно определено не ранее, чем через 24 часа после последнего приема препарата Ривароксия (см. разделы 4.5. и 5.2.).

Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на терапию препаратом Ривароксия

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата Ривароксия следует начинать за 0–2 часа до времени следующего планового

парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с терапии препаратом Ривароксия на терапию парентеральными антикоагулянтами

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Ограниченные клинические данные, полученные в исследованиях у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК 15–29 мл/мин), указывают на то, что концентрация ривароксабана в плазме крови в данной популяции пациентов значительно повышена. Поэтому у таких пациентов препарат Ривароксия необходимо применять с осторожностью. Применение препарата Ривароксия не рекомендовано у пациентов с КК < 15 мл/мин (см. раздел 4.4. и 5.2.).

Коррекции дозы не требуется, если препарат Ривароксия применяется у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) 50–80 мл/мин) или средней (КК 30–49 мл/мин) степени тяжести (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Ривароксия противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися 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 повышением возраста (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.).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет по показаниям ОКС и ИБС / ЗПА не установлены. Препарат Ривароксия, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг не предназначен для приема у детей и подростков

в возрасте от 0 до 18 лет по заявленным показаниям.

Способ применения

Внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать независимо от приема пищи.

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. Предварительно измельченная таблетка препарата Ривароксия может быть введена через назогастральный 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.
- Заболевания 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 внутричерепное кровоизлияние, диагностированное варикозное расширение вен пищевода или подозрение на него, артериовенозная мальформация, сосудистая аневризма или значимая патология сосудов спинного или головного мозга.
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин 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.).
- Лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) (см. раздел 4.4.).
- Одновременное применение с АСК у пациентов с ИБС или ЗПА, ранее перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также в течение первого месяца после нелакунарного инсульта (см. раздел 4.4.).
- 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

У пациентов с ОКС эффективность и безопасность ривароксабана 2,5 мг были изучены в комбинации с антиагрегантным средством – АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином.

У пациентов с высоким риском ишемических событий – с ИБС/ЗПА эффективность и безопасность ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки были изучены лишь в комбинации с АСК.

У пациентов после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА эффективность и безопасность ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки были изучены в комбинации с антиагрегантным средством АСК или с АСК и краткосрочной терапией клопидогрелом. При необходимости, двойная антитромбоцитарная терапия с клопидогрелом должна быть краткосрочной; следует избегать длительной двойной антитромбоцитарной терапии.

Применение в комбинированной терапии с другими антиагрегантными средствами (например, прасугрелом или тикагрелором) не было изучено; по этой причине не рекомендовано к применению.

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. Следует 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 развития кровотечений. У пациентов с известным повышенным риском кровотечения следует оценить соотношение пользы применения препарата Ривароксия в комбинации с двойной антиагрегантной терапией (с целью профилактики атеротромботических явлений) и риска развития 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

Ривароксабан следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30–49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови (см. раздел 4.5.).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (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.

Ривароксабан не рекомендован к применению у пациентов с КК < 15 мл/мин. (см. разделы 4.2. и 5.2.).

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.).

Пациенты, получающие препарат Ривароксия в сочетании с АСК или препарат Ривароксия в сочетании с АСК и антиагрегантами, в качестве длительного сопутствующего лечения могут получать НПВП только в том случае, если польза такого применения превышает риск развития кровотечения.

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.

Следует применять с осторожностью у пациентов с ОКС и ИБС/ЗПА:

- в возрасте ≥ 75 лет при одновременном применении с АСК или с АСК и клопидогрелом или тиклопидином. Следует регулярно оценивать соотношение «польза – риск» индивидуально у каждого пациента;
- с низкой массой тела (< 60 кг) при одновременном применении с АСК или с АСК и клопидогрелом или тиклопидином;
- пациенты с ИБС и клинически выраженной сердечной недостаточностью тяжелой степени. Данные исследований показали, что у таких пациентов эффективность ривароксабана может быть снижена (см. раздел 5.1.).

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 инсультом и/или ТИА в анамнезе

Пациенты с ОКС

Прием препарата Ривароксия в дозе 2,5 мг противопоказан у пациентов с ОКС, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе (см. раздел 4.3.). Было проведено исследование лишь нескольких пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, но полученные ограниченные данные демонстрируют отсутствие пользы от лечения ривароксабаном у таких пациентов.

Пациенты с ИБС и ЗПА

Пациенты с ИБС или ЗПА, у которых ранее в анамнезе наблюдался геморрагический или лакунарный инсульт, а также пациенты в течение первого месяца после ишемического нелакунарного инсульта, не изучались (см. раздел 4.3.).

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 в дозировке 2,5 мг два раза в сутки с АСК или с АСК и клопидогрелом или тиклопидином в описанных ситуациях отсутствует. Ингибиторы агрегации тромбоцитов необходимо отменить в соответствии с инструкцией производителя.

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.

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургического вмешательства

При необходимости проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства по возможности прием препарата Ривароксия 2,5 мг следует прекратить по

крайней мере за 12 часов до вмешательства на основании клинической оценки состояния пациента врачом.

Если у пациента, получающего ингибиторы агрегации тромбоцитов, которому проводится плановое оперативное вмешательство, отсутствует необходимость в антиагрегантном эффекте, применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить, как указано в инструкции по применению препарата, предоставляемой производителем.

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, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза, что определяется лечащим врачом (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 связанных с поражением слизистой оболочки.

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 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 три 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 дронедавроном 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 (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 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 времени кровотечения в подгруппе пациентов, которое не коррелировало со степенью агрегации тромбоцитов, количеством рецепторов к Р-селектину или GРIЬ/Ша.

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 P-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-гр), аторвастатином (субстрат изофермента CYP3A4 и P-гр) 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.).

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 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 педиатрической популяции

Показание к применению	Число пациентов*	Общая суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика венозной тромбоземболии (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 После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	21 месяц
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	7 750	20 мг	41 месяц

неклапанной фибрилляцией предсердий			
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 педиатрической популяции

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 у пациентов, 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	39,5 % пациентов	4,6 % пациентов

антикоагулянтной терапии			
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	28 событий на 100 пациенто-лет	на	2,5 событий на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	22 события на 100 пациенто-лет	на	1,4 событий на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС/ЗПА	6,7 событий на 100 пациенто-лет	на	0,15 событий на 100 пациенто-лет**
	8,38 событий на 100 пациенто-лет [#]	на	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-органному 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 пациентов детского возраста в двух клинических исследованиях II и двух исследованиях III фазы**

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные	Тромбоцитоз (включая повышение числа тромбоцитов)*,	-	-	-

показатели)	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 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)	Сухость слизистой оболочки полости рта	-	-	-

кровотечение), боль в нижней или верхней части живота, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз в 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 аланинаминотранс- феразы (АЛТ) или без такового), холестаз, гепатит (в том числе гепатоцеллюлярное поражение)	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (в том числе нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожное и подкожное кровоизлияние	Крапивница	-	Синдром Стивенса- Джонсона/токсический 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	-	Сосудистая псевдоаневризма	-	-

отделяемое*				
-------------	--	--	--	--

* – 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.

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

Сообщалось о редких случаях 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.

Специфическим антидотом, подавляющим фармакодинамическое действие ривароксабана, является андексанет альфа.

В случае передозировки ривароксабаном можно применять активированный уголь для уменьшения всасывания препарата.

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.

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.

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

ОКС

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана для подтверждения эффективности ривароксабана в снижении СС смертности, смертности от ИМ или инсульта у пациентов с недавно перенесенным ОКС (ИМ с подъемом сегмента ST [STEMI], ИМ без подъема сегмента ST [NSTEMI] или нестабильная стенокардия [НС]). В базовом двойном слепом исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 – 15 526 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп лечения: ривароксабан 2,5 мг внутрь два раза в сутки, 5 мг внутрь два раза в сутки или плацебо два раза в сутки в комбинации с АСК или АСК с тиапиридином (клопидогрел или тиклопидин). Пациенты с ОКС моложе 55 лет страдали сахарным диабетом или имели ранее перенесенный ИМ. Средняя продолжительность терапии составляла 13 месяцев, а общая продолжительность – около 3 лет. 93,2 % пациентов получали АСК с тиапиридином, 6,8 % – монотерапию АСК. Среди пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, 98,8 % получали клопидогрел, 0,9 % – тиклопидин, 0,3 % – прасугрел. Пациенты получали

первую дозу ривароксабана как минимум через 24 часа и до 7 дней (в среднем: через 4,7 дней) с момента госпитализации (сразу после стабилизации ОКС, включая процедуру реваскуляризации), когда обычно отменяют парентеральную антикоагулянтную терапию.

Оба режима приема ривароксабана (2,5 мг два раза в сутки и 5 мг два раза в сутки) были эффективны для дополнительного снижения частоты СС явлений на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии. Режим приема ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки снижал уровень смертности; низкая доза ривароксабана сопровождалась более низким риском развития кровотечения. Поэтому рекомендовано применение ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК или АСК с клопидогрелом или тиклопидином для предупреждения атеротромботических явлений у взрослых пациентов с недавно перенесенным ОКС с повышением кардиоспецифических биомаркеров.

По сравнению с плацебо ривароксабан существенно снижал частоту развития первичной комбинированной конечной точки (СС-смерть, ИМ или инсульт). Эффект был обусловлен снижением СС-смертности и частоты развития ИМ и отмечался в ранние сроки с непрерывным терапевтическим эффектом на протяжении всего периода лечения (см. Таблицу 4). Кроме того, первая из списка вторичных конечная точка (общая смертность, ИМ или инсульт) также существенно снижалась. Дополнительный ретроспективный анализ показал существенное снижение частоты тромбоза стента по сравнению с приемом плацебо (см. Таблицу 4). Частота развития основного осложнения при оценке безопасности применения (обширное кровотечение, не связанное с чрескожным коронарным вмешательством или тромболизисом при ИМ (ТМБИ)) была выше у пациентов, получавших ривароксабан, чем у пациентов, получавших плацебо (см. Таблицу 6). Однако при применении ривароксабана и плацебо отмечали сходную частоту развития летальных кровотечений, артериальной гипотензии, требующей введения внутривенных инотропных препаратов, и хирургического вмешательства в связи с продолжающимся кровотечением.

В Таблице 5 представлены результаты оценки эффективности у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Результаты оценки безопасности в подгруппе пациентов, перенесших процедуру ЧКВ, были сопоставимы с общими результатами оценки безопасности.

Пациенты с повышенным уровнем кардиоспецифических биомаркеров (тропонина или МВ-фракции КФК) и без предшествующего инсульта/ТИА составили 80 % исследуемой популяции. Результаты в данной популяции пациентов также коррелировали с общими результатами оценки эффективности и безопасности.

Таблица 4. Результаты оценки эффективности из исследования ATLAS ACS 2

ТИМІ 51 III фазы

Популяция исследования	Пациенты с недавно перенесенным ОКС ^{a)}	
	Ривароксабан, 2,5 мг два раза в сутки, N = 5 114 n (%) Отношение риска (ОР) (95 % ДИ) р-значение ^{b)}	Плацебо N = 5 113 n (%)
СС-смерть, ИМ или инсульт	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Смерть по любой причине, ИМ или инсульт	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
СС-смерть	94 (1,8 %) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Смерть по любой причине	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
ИМ	205 (4,0 %) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Инсульт	46 (0,9 %) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Тромбоз стента	61 (1,2 %) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) модифицированная популяция, сформированная в соответствии с назначенным лечением (для тромбоза стента: общая популяция, сформированная в соответствии с назначенным лечением)

b) в сравнении с плацебо; логранговое р-значение

* статистически выше

** номинально значимый

Таблица 5. Результаты оценки эффективности в исследовании ATLAS ACS 2 ТИМІ 51 III фазы у пациентов, перенесших ЧКВ

Популяция исследования	Пациенты с недавно перенесенным ОКС и ЧКВ ^{a)}	
	Ривароксабан, 2,5 мг два раза в сутки, N = 3 114 n (%) ОР (95 % ДИ) р-значение ^{b)}	Плацебо N = 3 096 n (%)
СС-смерть, ИМ или инсульт	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
СС-смерть	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Смерть по любой причине	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)

ИМ	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Инсульт	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Тромбоз стента	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

а) модифицированная популяция, сформированная в соответствии с назначенным лечением (для тромбоза стента: общая популяция, сформированная в соответствии с назначенным лечением)

б) в сравнении с плацебо; логранговое р-значение

** номинально значимый

Таблица 6: Результаты оценки безопасности из исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51 III фазы

Популяция исследования	Пациенты с недавно перенесенным ОКС ^{а)}	
	Ривароксабан, 2,5 мг два раза в сутки, N = 5 115 n (%) ОР (95 % ДИ) р-значение ^{б)}	Плацебо N = 5 125 n (%)
Обширное кровотечение TIMI, без чрескожного коронарного вмешательства	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Кровотечение с летальным исходом	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Клинически выраженное внутричерепное кровоизлияние	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Артериальная гипотензия, требующая внутривенного введения инотропных препаратов	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Хирургическое вмешательство в связи с продолжающимся кровотечением	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Переливание ≥ 4 единиц крови за 48-часовой период	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

а) популяция оценки безопасности, на фоне лечения

б) в сравнении с плацебо; логранговое р-значение

* статистически значимо

ИБС/ЗПА

Исследование COMPASS фазы II (27395 пациентов, 78,0 % мужчин, 22,0 % женщин) показало эффективность и безопасность ривароксабана для предупреждения комбинированной конечной точки, включавшей СС-смерть, ИМ или инсульт у пациентов с ИБС или клинически выраженным ЗПА с высоким риском развития ишемических явлений. Пациенты находились под наблюдением в среднем 23 месяца, максимальный срок наблюдения составил 3,9 лет.

Пациенты без постоянной необходимости в лечении ингибиторами протонной помпы были рандомизированы в группу пантопризола или плацебо. Затем все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 3 группы: ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг один раз в сутки, ривароксабан 5 мг два раза в сутки или монотерапию АСК 100 мг один раз в сутки и плацебо соответственно.

Пациенты с ИБС имели ишемическое поражение нескольких коронарных артерий и/или предшествующий ИМ. У пациентов < 65 лет был атеросклероз, как минимум, двух сосудистых участков или два дополнительных фактора СС риска.

Пациенты с ЗПА ранее перенесли хирургическое вмешательство (например, чрескожное коронарное вмешательство АЖН, или чрескожная транслюминальная ангиопластика, или ампутация конечности или стопы) в связи с заболеванием артерий или перемежающейся хромотой с индексом АД плечо/лодыжка < 0,90 и/или значительным стенозом периферических артерий, или имели в анамнезе реваскуляризацию сонной артерии, или бессимптомный стеноз сонной артерии $\geq 50\%$.

Критерии исключения: необходимость в двойной антитромбоцитарной или в другой не-АСК антиагрегантной или пероральной антикоагулянтной терапии, пациенты с высоким риском развития кровотечения, или с сердечной недостаточностью с фракцией выброса < 30 % или III или IV функционального класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA), или с любым ишемическим (нелакунарным) инсультом в течение последнего месяца или любым геморрагическим (лакунарным) инсультом в анамнезе.

Применение ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг один раз в сутки превосходило АСК 100 мг по снижению первичной комбинированной конечной точки: СС-смерти, ИМ и инсульта (см. Таблицу 7).

У пациентов, получавших ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг один раз в сутки, отмечалось значительное ухудшение первичного результата оценки безопасности (массивные кровотечения, определяемые в соответствии с модифицированными критериями ISTH) по сравнению с пациентами, которые получали монотерапию АСК 100 мг в сутки (см. Таблицу 8).

Что касается первичного результата оценки эффективности, то наблюдаемое ОР для ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг один раз в сутки по сравнению с монотерапией АСК 100 мг один раз в сутки составляла 0,89 (95 % ДИ: 0,7-1,1) у пациентов в возрасте ≥ 75 лет (частота: 6,3 % и 7,0 %) и ОР = 0,70 (95 % ДИ: 0,6-0,8) у пациентов в возрасте < 75 лет (соответственно 3,6 % и 5,0 %). Что касается массивных кровотечений, определяемых в соответствии с модифицированными критериями ISTH, то наблюдаемое ОР составляло 2,12 (95 % ДИ: 1,5-3,0) у пациентов ≥ 75 лет (5,2 % и 2,5 %) и ОР = 1,53 (95 % ДИ: 1,2-1,9) у пациентов < 75 лет (2,6 % и 1,7 %).

Применение пантопразола 40 мг один раз в сутки дополнительно к исследуемой антитромботической терапии (у пациентов без клинической необходимости применения ингибитора протонной помпы) не показало положительного эффекта в профилактике осложнений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (комбинированная конечная точка кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, изъязвление, или обструкция, или перфорация верхних отделов желудочно-кишечного тракта); частота развития осложнений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта составляла 0,39/100 пациенто-лет в группе пантопразола (40 мг один раз в сутки) и 0,44/100 пациенто-лет в группе плацебо (один раз в сутки).

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в исследовании COMPASS фазы III

Популяция исследования	Пациенты с ИБС/ЗПА ^{a)}					
	Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг один раз в сутки N = 9 152		АСК 100 мг один раз в сутки N = 9 126		ОР (95 % ДИ)	значение p ^{b)}
Доза	Пациенты с явлениями	КМ, %	Пациенты с явлениями	Оценка суммарного риска по методу Каплана- Мейера за 900 дней (КМ), %		
Инсульт, ИМ или	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76	p =

СС-смерть					(0,66; 0,86)	0,00004*
• Инсульт	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
• ИМ	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
• СС-смерть	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Общая смертность	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Острая ишемия конечностей	22 (0,2%)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) Модифицированная популяция, сформированная в соответствии с назначенным лечением, первичный анализ.

b) В сравнении с применением монотерапии АСК 100 мг; логранговое p-значение.

* Статистически значимое превосходство в снижении показателя первичного результата оценки эффективности.

Таблица 8: Результаты оценки безопасности в исследовании COMPASS III фазы

Популяция исследования	Пациенты с ИБС/ЗПА ^{a)}		
	Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг один раз в сутки, N = 9 152 n (сумм. риск, %)	АСК 100 мг один раз в сутки N = 9 126 n (сумм. риск, % ^{c)})	ОР (95 % ДИ) значение p ^{b)}
Массивное кровотечение, определяемое в соответствии с модифицированными критериями ISTH ^{d)}	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
• Кровотечение с летальным исходом	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
• Клинически выраженное критическое кровотечение (нелетальное)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
• Кровотечение в месте хирургического вмешательства, требующее повторной операции	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119

(нелетальное, некритическое кровотечение)			
• Кровотечение, приводящее к госпитализации (нелетальное, некритическое кровотечение, не требующее повторной операции)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- С госпитализацией на ночь	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Без госпитализации на ночь	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Обширное желудочно-кишечное кровотечение	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Обширное внутричерепное кровоизлияние	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) Модифицированная популяция в соответствии с назначенным лечением, первичные анализы.

b) В сравнении с применением монотерапии АСК 100 мг; логранговое р-значение

c) сумм. риск – оценка суммарного риска по методу Каплана-Мейера, рассчитанная через 30 месяцев;

d) ISTH – Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза;

ИБС с сердечной недостаточностью (СН)

Исследование COMMANDER HF включало 5 022 пациентов с сердечной недостаточностью и тяжелой ИБС после госпитализации из-за декомпенсированной СН. Пациентов рандомизировали в одну из 2 групп: ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки (N = 2 507) или плацебо (N = 2 515). Общая средняя продолжительность исследуемой терапии составляла 504 дня. Пациенты были с клинически выраженной СН в течение не менее 3 месяцев и с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$ в течение года до включения. Исходно медиана фракции выброса составляла 34 % (межквартильный диапазон: 28-38 %), и 53 % пациентов имели функциональный класс III или IV по классификации NYHA.

Первичный анализ эффективности (т. е. комплексная конечная точка СС-смерти, ИМ или инсульта) не выявил статистически значимого различия между группами ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки и плацебо с ОР = 0,94 (95 % ДИ: 0,84-1,05), p = 0,270. Что касается смертности по любой причине, отсутствовали различия между ривароксабаном и плацебо в числе летальных исходов (частота на 100 пациенто-лет: соответственно 11,41 и 11,63, ОР = 0,98; 95 % ДИ: 0,87-1,10; p = 0,743). Частота ИМ на 100-пациенто-лет (ривароксабан

в сравнении с плацебо) составила соответственно 2,08 и 2,52 (ОР = 0,83; 95 % ДИ: 0,63-1,08; $p = 0,165$), а частота инсульта на 100 пациенто-лет составила, соответственно, 1,08 и 1,62 (ОР = 0,66; 95 % ДИ: 0,47-0,95; $p = 0,023$). Основным исходом оценки безопасности (т. е. комплексная конечная точка летального кровотечения или кровотечения в критическом органе с потенциальной инвалидизацией) имел место у 18 (0,7%) пациентов в группе ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки и у 23 (0,9 %) пациентов в группе плацебо соответственно (ОР = 0,80; 95 % ДИ: 0,43-1,49; $p = 0,484$). Отмечалось статистически значимое повышение частоты массивных кровотечений, определяемых по критериям ISTH, по сравнению с плацебо (частота явлений на 100 пациенто-лет: 2,04 и 1,21, ОР = 1,68; 95 % ДИ: 1,18-2,39; $p = 0,003$).

У пациентов с СН легкой или средней степени тяжести терапевтические эффекты в подгруппе исследования COMPASS были схожи с таковыми в общей популяции исследования (см. подраздел 5.1. ИБС/ЗПА).

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 и с высоким риском тромбоемболических событий, 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 тромбоемболических 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). Тромбоемболические осложнения отмечены у 12% пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 случая ишемического инсульта и 3 случая ИМ). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, тромбоемболические осложнения не были зарегистрированы. Большое кровотечение зарегистрировано у 4 пациентов (7 %) в группе ривароксабана и у 2 пациентов (3 %) в группе варфарина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 2,5 мг и 10 мг. Таблетки препарата Ривароксия в дозировке 2,5 мг могут приниматься как вместе с пищей, так и натощак, т. е. независимо от времени приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 до 40 %, за исключением дня проведения хирургической операции и следующего дня, когда изменчивость экспозиции высокая (70 %).

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}) средний, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация и элиминация

Приблизительно $\frac{2}{3}$ от полученной внутрь дозы ривароксабана метаболизируется и 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-gp 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. При применении ривароксабана в более высоких дозах наблюдается ограничиваемое растворением всасывание со снижением биодоступности и скорости всасывания. Это более заметно при приеме натощак, нежели при приеме с пищей.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пол

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено.

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 европейской, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдалось.

Нарушение функции печени

У 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. Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени 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 и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени с печеночной недостаточностью класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 4.3.).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек наблюдалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, которая оценивалась по КК.

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 (КК 15–29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC). Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степенью тяжести 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. Не

рекомендуется применять препарат у пациентов с КК < 15 мл/мин. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с КК 15–29 мл/мин (см. раздел 4.4.). Предполагается, что ривароксабан не подвергается диализу в связи с высокой связанностью с белками плазмы.

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов с ОКС, получающих ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день для профилактики атеротромботических событий в комбинации с АСК, геометрическое среднее концентраций (90 % предиктивный интервал) через 2–4 часа и примерно через 12 часов после приема дозы (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям в интервале дозирования) составило 47 (13–123) мкг/л и 9.2 (4,4–18) мкг/л соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

При приеме ривароксабана в широком диапазоне доз (5–30 мг два раза в сутки) оценивалось соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, протромбиновое время, активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ) и результат HepTest). 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 Неоплатин 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

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет по показаниям ОКС и ИБС / ЗПА не установлены.

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 желтый (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 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 2,5 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>.