ЛП-№(004269)-(РГ-RU) от 17.09.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксабан, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг ривароксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ривароксабан предназначен пациентам старше 18 лет для:

- профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях;
- профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях

Рекомендуемая доза препарата Ривароксабан составляет 10 мг один раз в день. Первую дозу следует принять через 6–10 часов после операции при условии достигнутого гемостаза.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Пропуск дозы

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

Профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА

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

Минимальная продолжительность курса лечения (не менее 3 месяцев) должна быть рассмотрена для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированными большими обратимыми факторами риска, т.е. предшествующее большое хирургическое вмешательство или травма. Более длительный период лечения должен быть рассмотрен для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, не связанными с большими обратимыми факторами риска, с неспровоцированным ТГВ или ТЭЛА или с ТГВ или ТЭЛА в анамнезе.

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) рекомендованная доза препарата Ривароксабан составляет 10 мг один раз в день. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне длительного применения препарата Ривароксабан в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо рассмотреть назначение препарата Ривароксабан в дозировке 20 мг** один раз в день.

Продолжительность лечения и выбор дозы определяются индивидуально после тщательной оценки пользы лечения против риска возникновения кровотечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	Период	**Схема приема**	**Суммарная суточная доза**
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА	от 1 до 21 дня	15 мг* два раза в день	30 мг
	после 22 дня	20 мг** один раз в день	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг один раз в день или 20 мг** один раз в день	10 мг или 20 мг

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

** в случае необходимости приема препарата в дозе 20 мг следует применять препарат Ривароксабан, выпускаемый в соответствующей дозировке.

Пропуск дозы

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в день (дни 1–21), пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки препарата Ривароксабан в дозировке 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжить регулярный прием препарата 15 мг два раза в день в соответствии с рекомендованным режимом.

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

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

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан при величине международного нормализованного отношения (МНО) ≤ 2,5.

При переводе пациентов с АВК на препарат Ривароксабан после приема препарата Ривароксабан значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ривароксабан и поэтому не должно использоваться с этой целью.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переводе пациентов с терапии препаратом Ривароксабан на терапию АВК. В переходный период, связанный с переводом на другой противосвертывающий препарат, необходимо обеспечить непрерывный и достаточный антикоагулянтный эффект. Следует иметь в виду, что препарат Ривароксабан может способствовать повышению МНО.

При переводе пациента с препарата Ривароксабан на АВК следует одновременно назначать АВК до тех пор, пока МНО не достигнет значения ≥ 2,0. В первые два дня переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. В период совместного приема препарата Ривароксабан и АВК МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа после предыдущей, но до приема следующей дозы препарата Ривароксабан. После отмены препарата Ривароксабан определение МНО с достаточной степенью надежности возможно через 24 часа после приема последней дозы препарата.

Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на терапию препаратом Ривароксабан

Пациентам, получающим парентеральный антикоагулянт, следует прекратить прием парентерального антикоагулянта и начать прием препарата Ривароксабан за 0–2 часа до следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с терапии препаратом Ривароксабан на терапию парентеральными антикоагулянтами

Следует ввести первую дозу парентерального антикоагулянта во время предполагаемого приема следующей дозы препарата Ривароксабан.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме крови у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) 15–29 мл/мин). Для лечения этой категории пациентов препарат Ривароксабан следует применять с осторожностью.

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КК менее 15 мл/мин.

– При назначении препарата Ривароксабан с целью профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) взрослым пациентам, подвергающимся большим ортопедическим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

оперативным вмешательствам на нижних конечностях, с легкой (КК 50–80 мл/мин) или средней степенью нарушения функции почек (КК 30–49 мл/мин), коррекция дозы не требуется.

– При назначении препарата Ривароксабан с целью лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам с легкой степенью нарушения функции почек (КК 50–80 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Пациентам со средней (КК 30–49 мл/мин) или тяжелой (КК 15–29 мл/мин) степенью нарушения функции почек следует принимать препарат Ривароксабан в дозе 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ривароксабан составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения у пациента выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата Ривароксабан в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и в клинических исследованиях не изучались.

Если рекомендуемая доза составляет 10 мг один раз в день, коррекция дозы не требуется.

Примечание: информация о применении препарата Ривароксабан в дозе 10 мг один раз в день пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента и имеющих среднюю степень нарушения функции почек (КК 30–49 мл/мин), размещена в общей характеристике лекарственного препарата Ривароксабан в дозировке 15 мг и 20 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, в том числе пациентам с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Пол

Коррекции дозы в зависимости от пола не требуется.

Масса тела

Коррекции дозы в зависимости от массы тела не требуется.

Этническая принадлежность

Коррекции дозы в зависимости от этнической принадлежности не требуется.

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Безопасность и эффективность применения препарата Ривароксабан, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Следовательно, препарат Ривароксабан, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ривароксабан может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом внутрь.

Таблетка препарата Ривароксабан может быть введена через назогастральный зонд или желудочный зонд для кормления после подтверждения положения зонда в желудке (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга);
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

функционирования центрального венозного или артериального катетера;

– заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью);
– тяжелая степень нарушения функции почек (КК < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В течение всего периода лечения рекомендуется клиническое наблюдение в соответствии с клинической практикой применения антикоагулянтов.

Риск кровотечения

Как и при приеме других антикоагулянтов необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Ривароксабан, для выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата Ривароксабан должен быть прекращен.

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)), мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение, и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. 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 таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии. Для пациентов, получающих препарат Ривароксабан для профилактики ВТЭ после большой ортопедической операции, это может быть осуществлено путем проведения регулярных физикальных обследований, тщательного контроля за состоянием дренажа послеоперационной раны, а также путем периодического определения уровня гемоглобина. При любом необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга его экспозиции. Тем не менее,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

Нарушение функции почек

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение препарата Ривароксабан не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами CYP3A4 и Р-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.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

У пациентов с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

Другие факторы риска кровотечения

Ривароксабан, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять при лечении пациентов, имеющим повышенный риск кровотечений, в том числе:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

– пациентам с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
– пациентам с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонией;
– пациентам с другими заболеваниями ЖКТ без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
– пациентам с сосудистой ретинопатией;
– пациентам с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.

Пациенты с раком

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

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана (TAVR). Безопасность и эффективность применения ривароксабана не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ривароксабан обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной популяции пациентов. Лечение таких пациентов препаратом Ривароксабан не рекомендуется.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

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

Оперативные вмешательства при переломе проксимальных отделов бедренной кости

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Применение ривароксабана при оперативных вмешательствах по поводу перелома проксимальных отделов бедренной кости не изучалось в интервенционных клинических исследованиях для оценки эффективности и безопасности. Имеются ограниченные клинические данные, полученные в наблюдательных исследованиях, у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам при переломе нижних конечностей, в том числе, при переломе проксимальных отделов бедренной кости.

Пациенты с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и пациенты, которым требуется проведение тромболизиса или тромбэктомии

Препарат Ривароксабан не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана при таких клинических ситуациях не установлены.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При выполнении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции пациентам, получающим антитромботические препараты с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу. Риск этих событий в дальнейшем повышается при использовании постоянных катетеров или сопутствующем применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинальной пункции или повторная пункция также могут повышать риск. 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 риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или планируемым к получению антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или спинномозговую пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

эффект ривароксабана оценивается как слабый. Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 часов после приема последней дозы ривароксабана. Прием следующей дозы ривароксабана следует осуществлять не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

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

Хирургические операции и вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Ривароксабан, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании заключения врача.

Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

Прием препарата Ривароксабан следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза, что определяется лечащим врачом.

Пожилой возраст

Риск кровотечения может увеличиваться с возрастом.

Кожные реакции

При проведении пострегистрационных наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), на фоне применения ривароксабана. Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску возникновения этих реакций на ранних этапах лечения: начало реакции в большинстве случаев происходит в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии каких-либо других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию препаратом Ривароксабан.

Вспомогательные вещества

Препарат Ривароксабан содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и P-gp

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг один раз в день) или ритонавира (600 мг два раза в день) приводило к повышению средней площади под кривой «концентрация-время» (AUC) ривароксабана в 2,6 раза/2,5 раза и увеличению средней максимальной концентрации вещества (C_{max}) ривароксабана в 1,7 раза/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамического действия препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим, ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти активные вещества являются мощными ингибиторами, и CYP3A4, и P-gp.

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или P-gp, будут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме крови до менее значимых значений.

Кларитромицин (500 мг два раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-gp, вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и C_{max} в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек).

Эритромицин (500 мг три раза в день), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4 и P-gp, вызывал увеличение значений средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек эритромицин (500 мг три раза в день) вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раз по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек эритромицин вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным вследствие нарушения функции почек.

Флуконазол (400 мг один раз в день) – умеренно подавляющий изофермент CYP3A4. Вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и C_{max} в 1,3 раза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек).

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами.

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного назначения ривароксабана в дозе 15 мг и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого удлинения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Не наблюдалось никаких клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана и 500 мг ацетилсалициловой кислоты.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном в дозе 15 мг и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но у части пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении ривароксабана с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения.

СИОЗС/СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, возможно увеличение риска кровотечения у пациентов, одновременно принимающих ривароксабан с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН) вследствие влияния этих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

препаратов на тромбоциты. Результаты клинических исследований ривароксабана продемонстрировали численное повышение больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при совместном применении этих препаратов.

Варфарин

Перевод пациентов с антагониста витамина К варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) увеличивал протромбиновое время/МНО (Neoplastin) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) были аддитивными.

Для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана в переходный период в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-фактора Ха, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все анализы (включая ПВ, АЧТВ, подавление активности фактора Ха и ЭПТ) отражали исключительно влияние ривароксабана.

Для оценки фармакодинамических эффектов варфарина в переходный период можно использовать показатель МНО, измеренный в момент достижения промежуточной концентрации ($C_{промежут}$). ривароксабана (через 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), так как в этот момент времени влияние ривароксабана на результаты анализа минимально.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не обнаружено.

Индукторы CYP3A4

Совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Следовательно, необходимо избегать одновременного применения мощных индукторов CYP3A4, кроме случаев, когда тщательно контролируют признаки и симптомы тромбоза.

Сопутствующее применение других препаратов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстратом CYP3A4), дигоксином (субстратом P-gp), аторвастатином (субстратом CYP3A4 и P-gp) или омепразолом (ингибитором протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует никакие основные изоформы CYP, подобные CYP3A4. Клинически значимых взаимодействий с продуктами питания не наблюдалось.

Влияние на лабораторные параметры

Влияние на результаты проб на параметры свертывания (ПВ, АЧТВ, HepTest) соответствует ожидаемому с учетом механизма действия ривароксабана.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Эффективность и безопасность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную репродуктивную токсичность.

Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту препарат Ривароксабан противопоказан во время беременности.

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Лактация

Эффективность и безопасность применения ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком.

Препарат Ривароксабан противопоказан в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении терапии.

Фертильность

Исследования показали, что ривароксабан не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс.

Специальных исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

механизмами

При применении ривароксабана отмечались случаи обмороков и головокружения, 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 с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций (НР), возникавших у детей и взрослых при применении ривароксабана, приведена в таблице ниже с разделением по системно-органным классам (MedDRA) и по частоте.

Частота встречаемости определяется как очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< l/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышенное содержание тромбоцитов)[A], тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы				
	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок			
Нарушения со стороны органа зрения				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)				
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов				
Снижение артериального давления, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье				
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в ЖКТ и боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]	Сухость во рту			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности печеночных трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы[A], повышение активности ГГТ[A]	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
		него), холестаз, гепатит (включая повреждение гепатоцеллюлярной системы)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечностях[A]	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу		Компартмент-синдром, вторичный к кровотечению
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)				Почечная недостаточность/острая почечная недостаточность, вторичные к кровотечению и достаточные, чтобы привести к гипоперфузии
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка[A], периферический	Ухудшение общего	Локальный отек[A]		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению)	самочувствия (включая недомогание)			
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение активности ЛДГ[A], повышение активности липазы[A], повышение активности амилазы[A]			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома, выделение секрета из раны[A]		Сосудистая псевдоаневризма[C]		

[A] - наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов после больших ортопедических операций на нижних конечностях;

[B] - наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА как очень частые у женщин моложе 55 лет;

[C] - наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у пациентов после ОКС (после проведения чрескожных вмешательств).

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение препарата Ривароксабан может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии.

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек, например, кровотечение из носа, десен, ЖКТ, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. 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. Риск развития кровотечений может увеличиваться у определенных групп пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Менструальное кровотечение может быть более интенсивным и/или продолжительным.

Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

При применении ривароксабана регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как синдром повышенного субфасциального давления (компартмент-синдром) и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: + 375 17 231 85 14

Факс: + 375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий

им. академика Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: + 374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве

здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о редких случаях передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается эффект насыщения без дальнейшего повышения среднего содержания ривароксабана в плазме при гипертерапевтических дозах в 50 мг или выше.

Лечение

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

В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь.

При возникновении осложнения в виде кровотечения у пациента, принимающего ривароксабан, следующий прием препарата должен быть отложен или лечение должно быть отменено, в зависимости от ситуации. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 часов. Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения. При необходимости может применяться соответствующее симптоматическое лечение, например, механическая компрессия (например, в случае сильного носового кровотечения), хирургический гемостаз с процедурами контроля за кровотечением, восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический антидот ингибиторов фактора Ха (андексанет альфа), подавляющий фармакодинамическое действие ривароксабана, или специфический прокоагулянтный препарат, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса, рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa). Однако до настоящего времени опыт применения этих препаратов при лечении пациентов, получающих ривароксабан, очень ограничен. Данные рекомендации также основаны на ограниченных доклинических данных. Необходимо предусмотреть

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

пересмотр дозы рекомбинантного фактора VIIa и титрование в зависимости от снижения активности кровотечения. В зависимости от местной доступности, в случае большого кровотечения следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по коагуляции.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт использования системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Xa.

Код АТХ: B01AF01.

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Xa, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора X с образованием фактора Xa через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор Xa является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин. В результате реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Xa катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило название «тромбинового взрыва». Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Xa увеличивается в 300000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Xa, что обеспечивает резкий скачок в уровне тромбина. Селективные ингибиторы фактора Xa могут остановить «тромбиновый взрыв». Таким образом, ривароксабан оказывает влияние на результаты некоторых специфических или общих лабораторных исследований, применяемых для оценки свертывающих систем.

Фармакодинамические эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Xa. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое тесно коррелирует с концентрациями в плазме крови (коэффициент корреляции 0,98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев (n = 22) было выявлено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: 3-факторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X).

3-факторный концентрат протромбинового комплекса снизил средние значения протромбинового времени (Neoplastin) примерно на 1,0 секунду в течение 30 минут по сравнению со снижением примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, 3-факторный концентрат протромбинового комплекса оказал более сильное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем 4-факторный концентрат протромбинового комплекса.

У пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-процентили значений для протромбинового времени (Neoplastin) через 2–4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 секунд.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное АЧТВ и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана.

В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование (например, при передозировке препарата или в случае необходимости экстренного хирургического вмешательства), концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Xa (например, STA – Liquid Anti-Xa, производитель Диагностика Стаго САС, Франция или аналогичный).

Особые группы пациентов

Влияние на корригированный интервал QT

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT электрокардиограммы под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома

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 тромбоэмболических событий, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром (положительный результат для всех трех тестов на антифосфолипидный синдром: 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 тромбоэмболических 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 – в группу варфарина (МНО 2,0–3,0). Тромбоэмболические 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

Ривароксабан быстро всасывается; C_{max} достигается через 2–4 часа после приема таблетки. При приеме ривароксабана внутрь в виде таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью и характеризуется высокой биодоступностью (80–100 %) независимо от приема пищи. Совместный с пищей прием ривароксабана в дозе 2,5 мг и 10 мг не влияет на AUC и C_{max}. Ривароксабан в форме таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг может назначаться для приема во время еды или независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана является практически линейной при приеме до 15 мг один раз в день. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограниченную растворением, со снижением биодоступности и скорости всасывания по мере повышения дозы. Это более выражено при приеме натощак, чем при приеме во время еды. 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 %).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в ЖКТ. Снижение в 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 в большей степени уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

Биодоступность (AUC и C_{max}) измельченной таблетки ривароксабана дозировкой 20 мг, принятой внутрь в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде и введенной через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания, была сопоставима с биодоступностью при приеме целой таблетки. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам препарата.

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92–95 %) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения (V_{ss})– умеренный, составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму.

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 устойчивости рака молочной железы (Bcrp). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены.

Элиминация

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана выводится равными частями почками и через кишечник.

Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. Период полувыведения после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

внутривенного введения дозы 1 мг составляет около 4,5 часов. После перорального приема элиминация ограничена скоростью всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов – у пожилых пациентов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

У пациентов со сниженной функцией почек наблюдалось увеличение AUC ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, которая оценивалась по клиренсу креатинина.

У пациентов с легкой (КК 50–80 мл/мин), средней (КК 30–49 мл/мин) или тяжелой (КК 15–29 мл/мин) степенью почечной недостаточности наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC) по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

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

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК < 15 мл/мин отсутствуют.

В связи со значительным связыванием с белками плазмы считается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа.

Не рекомендуется применять ривароксабан у пациентов с КК < 15 мл/мин.

Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с КК 15–29 мл/мин.

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличилась (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых. У пациентов с циррозом печени с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Значение несвязанной AUC было повышено в 2,6 раза. Скорость выведения ривароксабана почками у таких пациентов была снижена также, как и у пациентов со средней степенью почечной недостаточности.

Данные по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Подавление активности фактора Xa у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс B по классификации Чайлд-Пью) было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев; протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Пациенты со среднетяжелой почечной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

Применение ривароксабана противопоказано у пациентов с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов B и C по классификации Чайлд-Пью.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме 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. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пол

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено.

Масса тела

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различие составляет менее 25 %). Коррекция дозы препарата в зависимости от массы тела пациента не требуется.

Межэтнические различия

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

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов, получающих ривароксабан в дозе 10 мг один раз в день для профилактики ВТЭ, геометрическое среднее концентраций (90 % предиктивный интервал) через 2–4 часа и примерно через 24 часа после приема препарата (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям) составило 101 (7–273) мкг/л и 14 (4–51) мкг/л, соответственно.

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

(ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, протромбиновое время, АЧТВ и результат HEP-тест) оценивалось при приеме ривароксабана в широком диапазоне доз (от 5 до 30 мг два раза в день).

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели максимально возможного уровня эффекта (E_{max}). Модель линейной регрессии лучше демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением протромбинового времени. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin исходное значение протромбинового времени составило около 13 сек с наклоном линии около 3–4 сек (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов. На исходный уровень фактора Ха и протромбиновое время у пациентов оказывала влияние хирургическая операция, что приводило к разнице в наклоне линии концентрация–протромбиновое время между днем после операции и стабильным состоянием.

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены по показанию первичная профилактика ВТЭ.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Лактозы моногидрат

Титана диоксид (Е171)

Триацетин

Или готовое пленочное покрытие идентичного состава.

6.2. Несовместимость

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан стабильна в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 7, 10, 12, 14, 15 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ или пленки ПВХ/ПВДХ, или пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 6, 10 контурных ячейковых упаковок по 5 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 контурных ячейковых упаковок по 10 или 14 таблеток вместе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

5 контурных ячейковых упаковок по 12 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Введение препарата Ривароксабан через назогастральный или желудочный зонд

При введении таблетки препарата Ривароксабан через зонд таблетку измельчают, суспендируют в 50 мл воды и вводят через назогастральный зонд или желудочный зонд для кормления после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо смыть остатки препарата со стенок зонда водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После приема таблеток ривароксабана дозировкой 10 мг незамедлительный прием энтерального питания не требуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ривароксабан доступна на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.01.2024 № 152
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/