ЛП-№(001028)-(РГ-RU) от 01.11.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг ривароксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-жёлтого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат РИВАРОКСАБАН предназначен пациентам старше 18 лет для:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после ОКС

После ОКС рекомендуемый режим приема для профилактики сосудистых событий составляет по 1 таблетке препарата РИВАРОКСАБАН 2,5 мг два раза в день. Пациентам также необходимо принимать суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

или суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 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. Лечение может быть продлено до 24 месяцев для отдельных пациентов, поскольку данные о лечении такой длительности ограничены.

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

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

Рекомендуемый режим дозирования для профилактики сосудистых событий у пациентов с ИБС или ЗПА составляет по 1 таблетке препарата РИВАРОКСАБАН 2,5 мг два раза в день в комбинации с суточной дозой ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг. Лечение препаратом РИВАРОКСАБАН 2,5 мг должно быть долгосрочным при условии, что получаемая польза перевешивает имеющиеся риски.

У пациентов с острым тромботическим явлением или необходимостью вмешательства на сосудах, которым требуется двойная антитромбоцитарная терапия, следует оценить необходимость продолжения приема препарата РИВАРОКСАБАН 2,5 мг два раза в день в зависимости от типа тромботического явления или процедуры, а также вида антитромбоцитарной терапии. Безопасность и эффективность препарата РИВАРОКСАБАН 2,5 мг при приеме два раза в день в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел или тиклопидин) были изучены только у пациентов, недавно перенесших ОКС. Применение двойной антитромбоцитарной терапии в комбинации с приемом препарата РИВАРОКСАБАН 2,5 мг два раза в день у пациентов с ИБС или ЗПА не изучалось.

Пациентам, которым диагностировали ИБС или ЗПА, лечение препаратом РИВАРОКСАБАН 2,5 мг два раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг один раз в день может быть начато в любое время.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Если доза пропущена, пациент должен продолжить прием препарата РИВАРОКСАБАН 2,5 мг в обычной дозе, то есть в следующий запланированный в соответствии с рекомендациями прием.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат РИВАРОКСАБАН противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения.

Пациентам с другими заболеваниями печени коррекция дозы не требуется.

Ограниченные клинические данные, полученные на пациентах с умеренным нарушением функций печени (класс В по Чайлд-Пью), указывают на значительное увеличение фармакологической активности. Для пациентов с тяжелым нарушением функций печени (класс С по Чайлд-Пью) клинических данных нет в наличии.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы не требуется, если препарат РИВАРОКСАБАН применяется у пациентов с нарушением функции почек легкой (КлКр 50–80 мл/мин) или средней (КлКр 30–49 мл/мин) степени тяжести.

Ограниченные клинические данные, полученные на пациентах с тяжелым нарушением функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), указывают на то, что концентрация ривароксабана в плазме крови в данной популяции пациентов значительно повышена. Поэтому у таких пациентов препарат РИВАРОКСАБАН необходимо применять с осторожностью.

Применение препарата РИВАРОКСАБАН не рекомендовано у пациентов с КлКр <15 мл/мин.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат РИВАРОКСАБАН

При переходе пациентов с АВК на препарат РИВАРОКСАБАН значения МНО будут ошибочно завышенными после приема препарата РИВАРОКСАБАН. 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)

Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с терапии препаратом РИВАРОКСАБАН 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 препарата РИВАРОКСАБАН на терапию АВК препарат РИВАРОКСА-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

БАН может способствовать повышению МНО.

У пациентов, которые переходят с терапии препаратом РИВАРОКСАБАН на терапию АВК, последние следует принимать непрерывно до тех пор, пока значение МНО не составит >2,0. В первые два дня переходного периода АВК следует применять в стандартных дозах, адаптируя впоследствии дозу АВК в соответствии со значением МНО. Так как пациенты в этот период получают одновременно и препарат РИВАРОКСАБАН, и АВК, МНО следует оценивать не ранее, чем через 24 часа (после первой дозы, но до следующего приема препарата РИВАРОКСАБАН). Таким образом, после прекращения применения препарата РИВАРОКСАБАН МНО в качестве надежной оценки терапевтического эффекта АВК может использоваться не ранее, чем через 24 часа после последнего приема препарата РИВАРОКСАБАН.

Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на терапию препаратом РИВАРОКСАБАН

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата РИВАРОКСАБАН 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 РИВАРОКСАБАН на терапию парентеральными антикоагулянтами

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

Дети и подростки (с рождения до 18 лет)

Безопасность и эффективность применения препарата РИВАРОКСАБАН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг у детей и подростков до 18 лет не установлены.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Способ применения

Внутрь.

Препарат РИВАРОКСАБАН 2,5 мг следует принимать 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.

Измельченная таблетка препарата РИВАРОКСАБАН может быть введена через желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке (см. раздел 6.6.).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ривароксабану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение);
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью;
- тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют);
- лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- применение в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ИБС или ЗПА, ранее перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также в течение первого месяца после ишемического нелакунарного инсульта.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Применение препарата РИВАРОКСАБАН не рекомендуется для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Безопасность и эффективность применения препарата РИВАРОКСАБАН не изучались у пациентов с какими-либо другими искусственными клапанами сердца или у пациентов после иных вмешательств на клапанах сердца, следовательно нет данных, подтверждающих, что применение препарата РИВАРОКСАБАН обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данных категорий пациентов.

Применение сопутствующих препаратов

Применение препарата РИВАРОКСАБАН не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина. 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.

Однако азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

Нарушение функции почек

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

У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышенной: в 1,6 раза в среднем, что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития как кровотечений, так и тромбозов. В связи с ограниченным количеством клинических данных, ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин.

Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КлКр <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому ривароксабан не рекомендуется к применению у таких пациентов.

За пациентами с тяжелым нарушением функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или с повышенным риском кровотечения, а также за пациентами, получающими сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами или ингибиторами ВИЧ-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

протеаз, необходимо проводить тщательное наблюдение на предмет наличия признаков кровотечения после начала лечения. Наблюдение может осуществляться путем проведения регулярного физикального обследования пациентов, тщательного контроля за состоянием дренажа послеоперационной раны, а также путем периодического определения гемоглобина.

Пациенты с инсультом и/или ТИА в анамнезе

Прием препарата РИВАРОКСАБАН в дозе 2,5 мг два раза в день противопоказан у пациентов с ОКС, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе. Было проведено исследование лишь нескольких пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, но полученные ограниченные данные демонстрируют отсутствие клинической выгоды от лечения ривароксабаном у таких пациентов.

Пациенты с геморрагическим или лакунарным инсультом

Пациенты с ИБС или ЗПА с наличием в анамнезе геморрагического или лакунарного инсульта не изучались. Таким пациентам противопоказано лечение препаратом РИВАРОКСАБАН 2,5 мг два раза в день.

Пациенты с ишемическим нелакунарным инсультом

Пациенты с ИБС или ЗПА, у которых наблюдался ишемический нелакунарный инсульт в течение предшествующего месяца, не изучались. Таким пациентам противопоказано лечение препаратом РИВАРОКСАБАН 2,5 мг два раза в день в течение первого месяца после инсульта.

Риск кровотечения

Как и при приеме других антикоагулянтов необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат РИВАРОКСАБАН, для выявления признаков 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, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение, и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном в дополнение к монотерапии или двойной антитромбоцитарной 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.

Препарат РИВАРОКСАБАН, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять при лечении пациентов, имеющих повышенный риск кровотече-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ний, в том числе:

- врожденные или приобретенные нарушения свертывания;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- активная желудочно-кишечная патология с язвообразованием;
- недавно перенесенная острая язва в желудочно-кишечном тракте;
- сосудистая ретинопатия;
- недавнее внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние;
- интраспинальные или интрацеребральные сосудистые аномалии;
- недавно проведенная хирургическая операция на головном, спинном мозге или офтальмологическая операция;
- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.

Кровотечение во время антитромботической терапии может выявить ранее неизвестное основное злокачественное новообразование, в частности, в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте. 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.

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).

Пациенты, получающие препарат РИВАРОКСАБАН в сочетании с антиагрегантными средствами, в качестве длительного сопутствующего лечения могут получать НПВП, только если положительные эффекты лечения оправдывают имеющийся риск кровотечения.

У пациентов с риском развития язвообразования в желудочно-кишечном тракте можно использовать соответствующее профилактическое лечение.

Любое необъяснимое снижение гемоглобина или артериального давления должно приводить к поиску источника кровотечения.

У пациентов после ОКС эффективность и безопасность ривароксабана в дозировке 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантными средствами ацетилсали-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

циловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином. У пациентов с ИБС или ЗПА эффективность и безопасность препарата ривароксабана в дозировке 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантным средством ацетилсалициловой кислотой. Применение в комбинированной терапии с другими антиагрегантными средствами (например, прасугрелом) не было изучено, и по этой причине не рекомендовано.

Нейроаксиальная (эпидуральная/спинальная) анестезия и спинномозговая пункция

При выполнении эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному параличу.

Риск этих событий в дальнейшем повышается при 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. 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 препарата РИВАРОКСАБАН в дозировке 2,5 мг два раза в день с антиагрегантными средствами в описанных ситуациях отсутствует. При необходимости следует отменить лечение препаратом РИВАРОКСАБАН, и рассмотреть возможность продолжения одновременного применения ингибиторов агрегации тромбоцитов.

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 спинномозговую пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый.

Однако, точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Хирургические операции и вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата РИВАРОКСАБАН 2,5 мг следует прекратить по крайней мере за 12 часов до вмешательства, если это возможно, и на основании клинической оценки врача.

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 РИВАРОКСАБАН следует возобновить, как только это будет возможно, после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии, что клинические показатели будут позволять, и будет достигнут адекватный гемостаз.

Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома

Применение препарата РИВАРОКСАБАН не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован устойчивый тройной позитивный антифосфолипидный синдром (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I), поскольку терапия ривароксабаном сопровождается повышенной частотой рецидивов тромботических событий, в сравнении с терапией антагонистами витамина К (АВК).

Кожные реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения синдрома Стивенса – Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию препаратом РИВАРОКСАБАН.

Женщины детородного возраста

Препарат РИВАРОКСАБАН можно применять у женщин детородного возраста только при условии применения эффективных методов контрацепции.

Удлинение корригированного интервала QT

На фоне лечения препаратом РИВАРОКСАБАН удлинения интервала QT не наблюдалось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Вспомогательные вещества

Препарат РИВАРОКСАБАН содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Ривароксабан в основном выводится с помощью опосредованного цитохромом Р450 (CYP3A4, CYP2J2) метаболизма в печени и почечной экскрецией неизмененного препарата с участием Р-гликопротеина (P-gp)/системы транспортного белка Bcrp (белок устойчивости рака молочной железы).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Ингибирование CYP

Ривароксабан не ингибирует CYP3A4 или любые другие основные изоформы CYP.

Индукция CYP

Ривароксабан не индуцирует CYP3A4 или любые другие основные изоформы CYP.

Влияние на ривароксабан

Одновременное применение ривароксабана с мощными ингибиторами CYP3A4 и P-gp может привести к снижению печеночного и почечного клиренса, таким образом значительно увеличить системное воздействие.

Одновременное применение ривароксабана с азоловым противогрибковым препаратом кетоконазолом (400 мг один раз в день), мощным ингибитором CYP3A4 и P-gp, приводило к увеличению средней равновесной AUC в 2,6 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7 раза, со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата.

Одновременное применение ривароксабана с ингибитором протеазы ВИЧ ритонавиром (600 мг 2 раза в день), мощным ингибитором CYP3A4 и P-gp, приводило к увеличению средней AUC в 2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,6 раза, со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Поэтому ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами или ингибиторами протеазы ВИЧ.

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

Кларитромицин (500 мг 2 раза в день), который считается мощным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором P-gp, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и увеличению его средней C_{max} в 1,4 раза. Это увеличение, близкое к величине нормальной изменчивости AUC и C_{max}, рассматривалось как клинически незначимое.

Эритромицин (500 мг три раза в день), который умеренно ингибирует CYP3A4 и P-gp, приводил к увеличению средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение находилось в пределах величины нормальной изменчивости AUC и C_{max} и рассматривалось как клинически незначимое.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50–80 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в день) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин) 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, не получавших сопутствующей терапии.

Флуконазол (400 мг один раз в день), который считается умеренным ингибитором CYP3A4, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению средней C_{max} в 1,3 раза. Это увеличение находилось в пределах величины нормальной изменчивости AUC и C_{max} и рассматривалось как клинически незначимое.

Одновременное применение ривароксабана с мощным индуктором CYP3A4 и P-gp, рифампицином приводило к уменьшению AUC ривароксабана в среднем приблизительно на 50 % с параллельным снижением его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме.

Мощные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью у пациентов с ИБС, ЗПА или после ОКС, получающих препарат РИВАРОКСАБАН 2,5 мг два раза в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Фармакодинамические взаимодействия

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

Клопидогрел (насыщающая доза 300 мг, за которой следует поддерживающая доза 75 мг) не продемонстрировал фармакокинетического взаимодействия (с ривароксабаном в дозе 15 мг), однако было зарегистрировано значимое увеличение времени кровотечения в подгруппе пациентов, которое не коррелировало со степенью агрегации тромбоцитов, количеством рецепторов к P-селектину или GPIIb/IIIa.

После одновременного применения ривароксабана (15 мг) и 500 мг напроксена клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее,
могут встречаться пациенты с более выраженным фармакодинамическим ответом.

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

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата РИВАРОКСАБАН с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и антиагрегантными средствами, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения.

Переход пациентов с варфарина (МНО = от 2,0 до 3,0) на препарат ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО = от 2,0 до 3,0) увеличивал протромбиновое время/МНО (Неопластин) больше, чем при простой суммации эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Xa, и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты варфарина во время переходного периода, можно использовать значение МНО при C_{trough} ривароксабана (через 24 часа после приема первой дозы ривароксабана), так как в данный момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Как и в случае применения других антикоагулянтов, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата РИВАРОКСАБАН с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН), поскольку применение этих препаратов повышает риск кровотечения.

Продукты питания и молочные продукты

Препарат РИВАРОКСАБАН можно принимать независимо от приема пищи.

Взаимодействия отсутствуют

Фармакокинетические взаимодействия между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-gp) отсутствуют.

Одновременное назначение ингибитора протонного насоса омепразола, антагониста H_2-гистаминовых рецепторов ранитидина, антацида гидроксида алюминия/гидроксида магния, напроксена, клопидогрела или эноксапарина не оказывает влияния на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

Клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий при сочетанном приеме ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг выявлено не было.

Влияние на лабораторные показатели

Препарат РИВАРОКСАБАН оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, Нер-тест) в связи со своим механизмом действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Препарат РИВАРОКСАБАН можно использовать женщинам детородного возраста только при условии применения эффективных методов контрацепции.

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

токсичность ривароксабана для материнского организма с плацентарными изменениями (например, осложнения в форме кровоизлияний), связанную с фармакологическим действием препарата и приводящую к репродуктивной токсичности.

Первичного тератогенного потенциала не обнаружено.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности.

Лактация

Данные о применении препарата РИВАРОКСАБАН для лечения женщин в период грудного вскармливания отсутствуют. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Препарат РИВАРОКСАБАН может применяться только после прекращения грудного вскармливания.

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

На фоне приема препарата отмечалось возникновение обмороков и головокружения, которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами. Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Учитывая фармакологический механизм действия, применение препарата РИВАРОКСАБАН может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у определенных групп пациентов, например, у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии.

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, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие как боль в грудной клетке или 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 гипо-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

перфузии. Таким образом, при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует учитывать возможность развития кровотечения.

Табличное представление нежелательных реакций

Частота встречаемости НЛР (нежелательных лекарственных реакций), возникавших у детей и взрослых при применении препарата РИВАРОКСАБАН, приведена в таблице ниже. В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их серьезности. Частота встречаемости определяется как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10 000 до <1/1 000).

Таблица 1. Все возникшие на фоне лечения нежелательные лекарственные реакции

Системно-органный класс (MedDRA – Медицинский словарь нормативно-правовой лексики версии 20.0)	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов)[A]	
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергическая реакция, аллергический дерматит	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок	
Нарушения со стороны органа зрения	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 кровотече-	Сухость во рту	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	ние), боль в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Нарушение функции печени	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в конечностях[A]	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу
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)[A]		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка[A], периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек[A]
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности печеночных трансаминаз	Повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы[A], повышение активности ЛДГ[A], повышение активности липазы[A], повышение активности амилазы[A], повышение активности ГГТ[A]	Повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него)
Травмы, интоксика-	Кровоизлияния по-	Выделение секрета	Сосудистая псев-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ции и осложнения процедур	сле проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома	из раны[A]	доаневризма[C]

[A] - наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях;

[B] - наблюдались при лечении венозной тромбоэмболии (ВТЭ) как очень частые у женщин в возрасте <55 лет;

[C] - наблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при остром коронарном синдроме (ОКС) (после чрескожных вмешательств).

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения.

Наиболее частыми кровотечениями (≥ 4 %) являлись носовое кровотечение (5,9 %) и желудочно-кишечное кровотечение (4,2 %).

Пострегистрационные наблюдения

При проведении пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях приведенных ниже нежелательных реакций, развитие которых имело временную связь с приемом ривароксабана. Оценить частоту встречаемости таких нежелательных реакций в рамках пострегистрационного мониторинга не представляется возможным.

Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, аллергический отек.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

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 (Росздравнадзор)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

«Горячая линия» Росздравнадзора: +7 800 550 99 03

e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего увеличения средней концентрации ривароксабана в плазме при применении супратерапевтических доз, равных 50 мг или выше.

Лечение

В случае передозировки препаратом РИВАРОКСАБАН можно применять активированный уголь для уменьшения всасывания препарата. В связи со значительным связыванием с белками плазмы считается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа.

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости вообще отменить лечение данным препаратом. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно от 5 до 13 часов. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с применением процедур контроля за продолжением кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический прокоагулянтный препарат, например концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса, рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa) или андексанет альфа, являющийся специфическим антидотом ингибиторов фактора Xa, при наличии. Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен.

Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на антикоагулянтную активность ривароксабана.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты, и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Xa.

Код АТХ: B01AF01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

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 (международное нормализованное отношение) откалибровано и сертифицировано для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

абана у здоровых взрослых добровольцев (n = 22) было выявлено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: трехфакторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X). Трехфакторный 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, трехфакторный концентрат протромбинового комплекса оказал более сильное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем четырехфакторный 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 частичное тромбопластиновое время (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, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста антифактора Xa.

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.

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 – высокая (80–100 %) вне зависимости от приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на AUC (площадь под кривой «концентрация - время») и C_{max} при приеме дозы 10 мг. Таблетки препарата РИВАРОКСАБАН в дозировке 2,5 мг могут приниматься как вместе с пищей, так и натощак.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариа-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

бельностью, коэффициент вариабельности Cv% составляет от 30 % до 40 %.

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (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 также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

Биодоступность (AUC и C_{max}) ривароксабана 20 мг при приеме целой таблетки сопоставима с биодоступностью препарата, принятого внутрь в виде измельченной таблетки (в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде), а также с биодоступностью препарата при введении через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы так же 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. Препарат имеет средний объем распределения, он составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от полученной дозы ривароксабана метаболизируется.

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 (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы).

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 полученной дозы ривароксабана выводится почками и через кишечник в равных соотношениях.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Оставшаяся 1/3 полученной 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. 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.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол/Пожилой возраст (старше 65 лет)

У пожилых пациентов концентрации 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.

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 %).

Детский и подростковый возраст (с рождения до 18 лет)

Данные о применении препарата РИВАРОКСАБАН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг в этой возрастной категории отсутствуют.

Межэтнические различия

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

Нарушение функции печени

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у пациентов, распределенных в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз для пациентов с хроническими заболеваниями печени главным образом циррозом. Для пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, наиболее важным следствием нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Так как этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться неза-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

висимо от класса по классификации Чайлд-Пью. Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечения.

У пациентов с циррозом печени и легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по 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). Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза), по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значительно сниженного клиренса лекарственного вещества, что указывает на серьезное заболевание печени.

Подавление активности фактора Xa было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При помощи измерения протромбинового времени оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.

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 клиренсу креатинина.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 50–80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 30–49 мл/мин) или тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 15–29 мл/мин) 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 по-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

давление 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 КлКр <15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов.

В связи с основным заболеванием пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек подвержены повышенному риску кровотечений и тромбозов.

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 101,

кроскармеллоза натрия,

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза),

лактозы моногидрат,

магния стеарат,

натрия лаурилсульфат.

Оболочка

Готовая смесь для пленочной оболочки желтая (краситель железа оксид желтый, гипромеллоза 2910, макрогол 3350, титана диоксид).

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности.

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.11.2024 № 26488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14 или 15 таблеток в блистере. По 1, 2, 4, 7, 10, 12, 14 блистеров из пленки ПВХ/ПВДХ или ПВХ и фольги алюминиевой вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

При введении таблетки препарата РИВАРОКСАБАН через желудочный зонд: измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «АЛИУМ», Россия

Телефон: +7 (495) 646-28-68, info@binnopharmgroup.ru

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

АО «АЛИУМ», Россия

Телефон: +7 (495) 646-28-68, info@binnopharmgroup.ru

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001028)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 18.07.2022.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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