

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 мг ривароксана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 57,38 мг.

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг ривароксана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 52,38 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в подразделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от розового до розово-коричневого цвета.

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от красного до красно-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Ривароксабан показан к применению:

- у взрослых в возрасте от 18 лет и старше
- у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг

Взрослые

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;

- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Дети

- Лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых

Рекомендуемая доза составляет 20 мг один раз в день, что также является рекомендуемой максимальной суточной дозой.

Для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина (КлКр) 30 – 49 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 15 мг один раз в день.

Продолжительность лечения: терапия препаратом Ривароксабан должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск кровотечения (см. раздел 4.4).

Действия при пропуске приема дозы

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

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Рекомендованная начальная доза при лечении острых ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз в сутки для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Минимальная продолжительность курса лечения (не менее 3 месяцев) должна быть рассмотрена пациентам с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированными серьезными обратимыми факторами риска (т.е. предшествующее серьезное хирургическое вмешательство или травма). Более длительный период лечения должен быть рассмотрен для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, не связанными с серьезными 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) рекомендуемая доза ривароксана составляет 10 мг* один раз в день. Пациентам с высоким риском рецидивирующего ТГВ и ТЭЛА, таким как пациенты

с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидивирующий ТГВ или ТЭЛА при длительном применении ривароксабана в качестве вторичной профилактики в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо назначать препарат Ривароксабан в дозировке 20 мг один раз в день.

Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательной оценки пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. раздел 4.4).

Таблица 1 Схема приема препарата Ривароксабан в зависимости от показаний к применению

Период	Схема приема	Суммарная суточная доза
<i>Лечение и профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА</i>		
от 1 до 21 дня	15 мг 2 раза в сутки	30 мг
После 22 дня	20 мг 1 раз в сутки	20 мг
<i>Профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА</i>		
После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг* 1 раз в сутки	10 мг
	или 20 мг 1 раз в сутки	или 20 мг

* в случае необходимости приема препарата в дозе 10 мг следует принимать ривароксабан, выпускаемый в соответствующей дозировке

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 30 мг (по 15 мг два раза в день) в течение первых 3 недель лечения и максимум 20 мг при дальнейшем применении препарата.

Действия при пропуске приема 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 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата 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 продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу в один день для компенсации пропущенной дозы.

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков

Начало терапии

Лечение препаратом Ривароксабан у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. раздел 5.1).

Подходящая доза

Дозу для детей и подростков рассчитывают в зависимости от массы тела:

- масса тела от 30 кг до 50 кг: рекомендуемая доза составляет 15 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- масса тела 50 кг или более: рекомендуемая доза составляет 20 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- для пациентов с массой тела менее 30 кг необходимо применять ривароксабан в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь.

На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения оптимальной терапевтической дозы. Увеличение дозы должно происходить только на основании изменения массы тела.

Продолжительность лечения

Терапия препаратом Ривароксабан у детей и подростков должна продолжаться по крайней мере в течение 3 месяцев. Длительность лечения может быть увеличена до 12 месяцев в случае клинической необходимости. Данные в пользу снижения дозы у детей после 6 месяцев терапии отсутствуют. Соотношение польза–риск при длительности терапии свыше 3 месяцев должно оцениваться индивидуально, принимая во внимание риск рецидива тромбоза и потенциальный риск кровотечения.

Действия при пропуске приема дозы

Пропущенную дозу необходимо принять сразу, как только факт пропуска дозы будет установлен, но только если это произошло в тот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить эту дозу и продолжить прием на следующий день в соответствии с предписанием врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Перевод пациентов с лечения антагонистами витамина K (ABK) на препарат Ривароксабан

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан при величине международного нормализованного отношения (МНО) $\leq 3,0$.

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых, а также при лечении ВТЭ и профилактике рецидивов ВТЭ у детей следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан при величине МНО $\leq 2,5$.

При переходе пациентов с АВК на Ривароксабан значения международного нормализованного отношения (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 (см. раздел 4.5).

Переход с препарата Ривароксабан на лечение АВК

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

Взрослым пациентам, переходящим с препарата Ривароксабан на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Во время одновременного применения препарата Ривароксабан и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Ривароксабан. После прекращения применения препарата Ривароксабан значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. раздел 4.5 и 5.2).

Дети

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

У взрослых и детей, 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 препарата Ривароксабан на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить препарат Ривароксабан и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу препарата Ривароксабан.

Отдельные группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинического значимого кровотечения, в том числе с циррозом печени и нарушением функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентрации ривароксабана у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр = 15 – 29 мл/мин). Для лечения этой категории пациентов препарат Ривароксабан следует применять с осторожностью. Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КлКр < 15 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

При назначении препарата Ривароксабан пациентам со средней (КлКр 30 – 49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15-29 мл/мин) степенью нарушения функции почек необходимо следовать рекомендациям ниже:

- При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения рекомендуемая доза составляет 15 мг один раз в день (см. раздел 5.2).
- При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА рекомендуемая доза препарата Ривароксабан составляет 15 мг 2 раза в день на протяжении первых 3 недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ривароксабан составит 20 мг 1 раз в сутки, следует предусмотреть снижение дозы до 15 мг 1 раз в сутки, если риск возникновения кровотечения 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 (см. разделы 4.4, 5.1 и 5.2). Если рекомендуемая доза составляет 10 мг в день, коррекция дозы не требуется.

При назначении препарата Ривароксабан с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр = 50 – 80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

У детей и подростков с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 50 – 80 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы не требуется на основании данных исследований во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции (см. раздел 5.2).

Препарат Ривароксабан не рекомендуется к применению у детей со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <50 мл/мин/1,73 м²) в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел 4.4)

Возраст/пол

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

Масса тела

Коррекции дозы у взрослых в зависимости от массы тела не требуется (см. раздел 5.2).

Доза у детей определяется в зависимости от массы тела.

Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии

Лечение препаратом Ривароксабан может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо–КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтную терапию, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение препаратом Ривароксабан следует начинать, по меньшей мере, за 4 ч до кардиоверсии. Для всех пациентов перед кардиоверсией должно быть получено подтверждение о том, что пациент принял препарат Ривароксабан в соответствии с предписанием. При принятии решений о начале и продолжительности лечения следует принимать во внимание действующие руководства и рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающимся кардиоверсии.

Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием

Имеется ограниченный опыт применения ривароксабана в уменьшенной дозе 15 мг 1 раз в день (или 10 мг 1 раз в день для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30 – 49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y₁₂ в течение максимум 12 месяцев у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, которым необходим прием пероральных антикоагулянтов и перенесших ЧКВ со стентированием (см. разделы 4.4, 5.1).

Дети

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

В связи с отсутствием клинических данных препарат Ривароксабан не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет, кроме применения по показанию лечение ВТЭ и профилактики рецидивов ВТЭ.

Способ применения

Взрослые

Внутрь, во время еды.

Измельчение таблетки

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Ривароксабан можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре, непосредственно перед применением и пероральным приемом. После приема измельченной таблетки препарата Ривароксабан необходимо незамедлительно осуществить прием пищи. Измельченную таблетку Ривароксабан можно ввести через желудочный зонд (см. раздел 6.6).

Дети с массой тела не менее 30 кг

Внутрь. Пациент должен проглатывать таблетку с жидкостью. Препарат Ривароксабан следует принимать во время еды с интервалом примерно 24 часа.

Если у пациента наблюдается рвота сразу или в течение 30 минут после приема дозы, необходим прием новой дозы. Однако, если пациента вырвало позднее 30 минут после приема дозы, повторного приема дозы не требуется, и следующая доза должна быть получена по расписанию.

Нельзя делить таблетку с целью получения части дозы от таблетки.

Измельчение таблетки

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, ривароксабан должен быть принят в форме суспензии для приема внутрь. Если суспензия для приема внутрь не доступна в настоящий момент, назначают прием таблетки дозировкой 15 мг или 20 мг, которая измельчена и смешана с водой или яблочным пюре, непосредственно перед применением и пероральным приемом. Измельченная таблетка может быть введена через назогастральную трубку или желудочный зонд (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, 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 большие аномалии строения сосудов головного или спинного мозга);
- Сопутствующая терапия какими–либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, дальтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т.ч. варфарин, апиксабан, дабигатран), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2) или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5);
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлда–Пью (см. раздел 5.2);
- Тяжелая степень нарушения функции почек при КлКр < 15 мл/мин (клинические данные о применении ривароксабана у пациентов данной категории отсутствуют);
- Беременность и период грудного вскармливания.

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 (см. раздел 4.9).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечения 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.

Несколько подгрупп пациентов, указанные ниже, имеют повышенный риск кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8). При необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

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

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом церебральных вен и синус-тромбозом, у которых есть инфекция центральной нервной системы (ЦНС) (см. разделы 5.1). Необходимо тщательно оценивать риск кровотечения перед и во время терапии ривароксабаном.

Почечная недостаточность

Препарат Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови (см. раздел 4.5).

У пациентов с тяжелым нарушением 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 кровотечений. Поэтому, вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития как кровотечения, так и тромбоза. Ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15 – 29 мл/мин. Применение препарата Ривароксабан не рекомендуется у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2).

Препарат Ривароксабан не рекомендуется к применению у детей и подростков со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <50 мл/мин/1,73 м²) в связи с отсутствием клинических данных.

Применение сопутствующих препаратов

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ–протеазы (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 и Р–гликопротеина. Таким образом, данные 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), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5).

Имеются ограниченные клинические данные о применении умеренных ингибиторов CYP3A4 у детей. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел 4.5).

Другие факторы риска кровотечений

Ривароксабан, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в том числе:

- пациентов с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией;
- 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);
- пациентов с сосудистой ретинопатией;
- пациентов с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Препарат Ривароксабан не рекомендуется для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Профиль безопасности и эффективности препарата Ривароксабан не изучался у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что

применение препарата Ривароксабан обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Препарат Ривароксабан не рекомендуется к применению у таких пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Применение 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 антикоагулянтами прямого действия может сопровождаться повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией АВК.

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Имеются данные международного клинического исследования, первичной целью которого являлась оценка безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием. Данные по эффективности у данной популяции ограничены (см. разделы 4.2 и 5.1). Данные по таким пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе отсутствуют.

Пациенты с гемодинамически нестабильной ТЭЛА и пациенты, которым требуется проведение тромболизиса или тромбэктомии

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 установлена.

Эпидуральная/спинальная анестезия и спинномозговая пункция

При выполнении нейроаксиальной (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 и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение.

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

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и 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 и должно оцениваться в сравнении со срочностью диагностической процедуры.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного периода полувыведения ($T_{1/2}$), т.е. не ранее чем через 18 ч после приема последней дозы ривароксабана для молодых пациентов и не ранее чем через 26 ч – для пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.2). Ривароксабан следует назначать не ранее чем через 6 ч после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматичной пункции прием ривароксабана следует отложить на 24 ч.

Данные по времени установки или удаления нейроаксиального катетера у детей, принимающих препарат Ривароксабан, отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием препарата Ривароксабан и рассмотреть парентеральный антикоагулянт короткого действия.

Хирургические операции и вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием ривароксабана следует прекратить, по крайней мере, за 24 ч до вмешательства и на основании заключения врача.

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

Прием ривароксабана следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза (см. раздел 5.2).

Пожилые пациенты

Риск кровотечения может увеличиваться с повышением возраста (см. раздел 5.2).

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, на фоне применения ривароксабана (см. раздел 4.8). 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.

Женщины репродуктивного возраста

Ривароксабан можно использовать у женщин детородного возраста только при условии применения эффективных методов контрацепции.

Препарат содержит лактозу

Препарат Ривароксабан содержит лактозы моногидрат, 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 взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие

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

Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/BCRP (P-гликопротеина/белка устойчивости к раку молочной железы).

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Одновременное применение ривароксабана и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса ривароксабана и, таким образом, значительно увеличить его системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки) или ритонавира (600 мг 2 раза в день) приводило к повышению средней равновесной площади под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация – время» (AUC) ривароксабана в 2,6 раза и увеличению средней максимальной концентрации (C_{max}) ривароксабана в 1,7 раза, что сопровождалось 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-гликопротеина (см. раздел 4.4).

Ожидается, что другие активные вещества, сильно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана, или CYP3A4 или P-гликопротеина, в меньшей степени увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана 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 (см. раздел 4.4)).

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, вызывал увеличение значений 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 ($КлКр = 50-80$ мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, 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. Эффект эритромицина является аддитивным вследствие нарушения функции почек (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг 1 раз в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней C_{max} в 1,3 раза. 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 см. раздел 4.4).

На основании имеющихся ограниченных клинических данных необходимо избегать совместного применения ривароксабана с дронедароном.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина натрия (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 натрия не изменял фармакокинетику ривароксабана. В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы 4.3, 4.4).

НПВС/ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного применения ривароксабана (15 мг) и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого увеличения 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 (15 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора в данной подгруппе пациентов.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении ривароксабана с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения (см. раздел 4.4).

СИОЗС/СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, возможно увеличение риска кровотечения у пациентов, одновременно применяющих ривароксабан с СИОЗС или СИОЗСН, вследствие влияния этих 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

Переход 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 ПВ/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 было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-Ха, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все результаты анализов (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только влияние ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при $S_{\text{промежут.}}$ ривароксабана (спустя 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный период.

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4, приводило к снижению средней равновесной AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Следовательно, необходимо избегать одновременного

применения мощных индукторов СУР3А4, кроме случаев, когда тщательно контролируют признаки и симптомы тромбоза.

Прочая сопутствующая терапия

Никаких клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат СУР3А4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина), аторвастатином (субстрат СУР3А4 и Р-гликопротеина) или омепразолом (ингибитор протонной помпы) не выявлено. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует СУР3А4 или любые другие основные изоформы СУР.

Влияние на лабораторные параметры

Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, НерТест) в связи со своим механизмом действия (см. раздел 5.1).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Исследования показали, что ривароксабан не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс (см. раздел 5.3). Специфичных исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось.

Беременность

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

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Лактация

Эффективность и безопасность 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 (см. раздел 4.3). Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении терапии.

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

Ривароксабан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. На фоне приема ривароксабана отмечалось возникновение

обмороков (частота: нечасто) и головокружения (частота: часто) (см. раздел 4.8). Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в двадцати исследованиях III фазы с участием 70021 взрослого пациента, принимавшего ривароксабан, а также в двух исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы, проведенных среди детской популяции и включавших суммарно 412 пациентов. Информация об исследованиях III фазы представлена в таблице 2.

Таблица 2. Число пациентов, участвовавших в исследовании и принявших как минимум 1 дозу ривароксабана, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы, проведенных среди взрослой и детской популяций, с использованием ривароксабана

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика взрослых перенесших операцию по замене ВТЭ у пациентов, плановую тазобедренного коленного (RECORD 1-4)	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)	3 997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	6 790	День 1 - 21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (ROCKET-AF, J-ROCKET)	7 750	20 мг	41 месяц

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика атеротромбических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) (ATLAS ACS TIMI 51)	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином	31 месяц
Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) (COMPASS)	18 244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг или 10 мг в монотерапии	47 месяцев
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с недавно перенесенным эмболическим инсультом с неустановленным источником эмболии (NAVIGATE ESUS)	3562	15 мг 1 раз в день	24 месяца
Профилактика событий симптоматической ВТЭ и смертей, связанных с ВТЭ, в течение 45 дней после выписки из больницы у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям с высоким риском ВТЭ (MARINER)	5982	10 (или 7,5) мг 1 раз в день	45 дней

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтвержденной ИБС после эпизода декомпенсированной сердечной недостаточности (COMMANDER HF)	2499	2,5 мг 2 раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг	42 месяца (или >1260 дней)
Снижение комбинированной частоты рецидива ТГВ, ТЭЛА и ВТЭ- ассоциированной смерти у взрослых пациентов с различными типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI)	405	10 мг 1 раз в день	6,9 месяцев (или 207 дней)
Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан (+АСК), по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения АСК+клопидогрел) у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана (TAVR) для клинических (GALILEO)	801	10 мг 1 раз в день + низкая доза ацетилсалициловой кислоты/последние 90 дней 10 мг в монотерапии	24 месяца (или 720 дней)
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (EINSTEIN Junior Phase III)	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения воздействия, аналогичного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана 1 раз в день для лечения ТГВ и ТЭЛА	12 месяцев

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика атеротромботических событий после недавней реваскуляризации нижней конечности у пациентов с симптомным заболеванием периферических артерий (ЗПА) (VOYAGER PAD)	3256	2,5 мг 2 раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг	42 месяца

* Пациенты, получившие, по меньшей мере, одну дозу ривароксабана

Таблица 3. Частота возникновения кровотечений и анемии у пациентов, получавших лечение ривароксабаном в клинических исследованиях III фазы

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1–4)	6,8 %	5,9 %
Профилактика ВТЭ у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)	12,6 %	2,1 %
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	23 %	1,6 %
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (ROCKET-AF, J-ROCKET)	28 событий на 100 пациенто-лет	2,5 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после ОКС (ATLAS ACS TIMI 51)	22 события на 100 пациенто-лет	1,4 события на 100 пациенто-лет*
Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА (COMPASS)	6,7 события на 100 пациенто-лет	0,15 события на 100 пациенто-лет*
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с недавно перенесенным эмболическим инсультом с неустановленным источником эмболии (NAVIGATE ESUS)	12,4 %	0,3 %*

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Любое	
	кровотечение	Анемия
Профилактика событий симптоматической ВТЭ и смертей, связанных с ВТЭ, в течение 45 дней после выписки из больницы у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям с высоким риском ВТЭ (MARINER)	3,0 %	<0,1 %*
Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтвержденной ИБС после эпизода декомпенсированной сердечной недостаточности (COMMANDER HF)	11,5 %	1,4 %*
Снижение комбинированной частоты рецидива ТГВ, ТЭЛА и ВТЭ- ассоциированной смерти у взрослых пациентов с различными типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI)	23,2 %	14,1 %*
Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан (+АСК), по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения (АСК+клопидогрел) у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана (TAVR) для улучшения клинических исходов (GALILEO)	25,6 %	2,4 %*
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (EINSTEIN Junior Phase III)	39,5 %	4,6 %
Профилактика атеротромботических событий после недавней реваскуляризации нижней конечности у пациентов с симптомным заболеванием периферических артерий (ЗПА) (VOYAGER PAD)	16,9 % или 8,38 события на 100 пациенто-лет	1,5 %* или 0,74 события на 100 пациенто-лет*

* При сборе данных о нежелательных реакциях применялся предустановленный выборочный подход

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций, возникавших у детей и взрослых при использовании препарата Ривароксабан, приведена в таблице ниже. В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Перечень нежелательных реакций, распределенных по системам органов и частоте возникновения (классификация Всемирной организации здравоохранения): часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$) и очень редко

(<1/10 000). При группировке по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их тяжести (Таблица 2).

Таблица 4. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях ривароксабана

Системно–органный класс (СОК)	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)
	Нечасто	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов) ^A
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Аллергическая реакция, аллергический дерматит
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль
	Нечасто	Внутричерепные и внутримозговые кровоизлияния, обморок
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Снижение артериального давления, гематома
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Носовое кровотечение, кровохарканье
Желудочно–кишечные нарушения	Часто	Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A
	Нечасто	Сухость во рту
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Нарушение функции печени
	Редко	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния
	Нечасто	Крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Боли в конечностях ^A
	Нечасто	Гемартроз
	Редко	Кровоизлияние в мышцу

Системно–органный класс (СОК)	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины) ^А
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Лихорадка ^А , периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)
	Нечасто	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)
	Редко	Локальный отек ^А
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности печеночных трансаминаз
	Нечасто	Повышение концентрации билирубина, повышение активности ЩФ ^А , повышение активности ЛДГ ^А , повышение активности липазы ^А , повышение активности амилазы ^А , повышение активности ГГТ ^А
	Редко	Повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Кровотечения после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома
	Нечасто	Выделение секрета из раны ^А
	Редко	Сосудистая псевдоаневризма ^С

Примечание: А – наблюдались после больших ортопедических операций на нижних конечностях; В – регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет; С – регистрировались как нечастые в рамках профилактики осложнений при острого коронарного синдрома (ОКС) (после проведения чрескожных вмешательств).

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: 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 артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4). Менструальное кровотечение может быть более обильным и/или продолжительным.

Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или необъяснимого шока. 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 (компаратмент-синдром) и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Дети

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Уполномоченный орган (уполномоченная организация) государства–члена Евразийского экономического союза: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (495) 698–45–38, +7 (499) 578–02–30

Факс: +7 (495) 698–15–73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно–телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

У взрослых пациентов были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше. Данные о случаях передозировки у детей ограничены. Данные о дозах, превышающих терапевтические, у детей отсутствуют.

В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно применять активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить лечение данным препаратом. $T_{1/2}$ ривароксабана составляет приблизительно 5–13 ч. Период полувыведения у детей, спрогнозированный с помощью популяционного

фармакокинетического моделирования, короче, чем у взрослых (см. раздел 5.2). Лечение следует подбирать индивидуально в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно применять соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты, такие как концентрат протромбинового комплекса, активированный концентрат факторов протромбинового комплекса или рекомбинантный VIIa фактор. Взрослым также может быть назначен андексанет альфа, являющийся специфическим антидотом ингибиторов фактора Ха, при его наличии. Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен (см. раздел 5.1). Андексанет альфа, являющийся специфическим антидотом ингибиторов фактора Ха, не разрешен к применению у детей.

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 аминокaproновой кислоты и аprotинина у взрослых пациентов, получающих ривароксабан. Отсутствует опыт применения данных препаратов у детей, 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 Ха

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

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

Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор Ха является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин. В результате эти реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Ха катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило название «тромбинового взрыва». Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Ха увеличивается в 300000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Ха, что обеспечивает резкий скачок в уровне тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха 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 Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и близко коррелирует с концентрациями в плазме ($r = 0,98$), если для анализа используется набор Неопластин. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 1 – 4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 10 до 50 секунд у пациентов со средней степенью нарушения функции почек, принимающих 15 мг один раз в день.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2 – 4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд у пациентов, принимающих 15 мг два раза в день, и от 15 до 30 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день.

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

Также, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного анти-фактора Ха теста.

В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

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

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей

Было проведено 6 открытых мультицентровых исследований среди детской популяции, в которые в общем были включены 727 детей с подтвержденной острой венозной тромбоэмболией (ВТЭ), из которых 528 получали ривароксабан. Доза ривароксабана, которая применялась в педиатрической популяции, была скорректирована по массе тела и эквивалентна по фармакологическому действию дозе 20 мг один раз в день, что подтверждено в исследовании III фазы (см. раздел 5.2).

EINSTEIN Junior – рандомизированное, открытое многоцентровое клиническое исследование III фазы с активным контролем с участием 500 пациентов (в возрасте от рождения до <18 лет) с подтвержденной острой ВТЭ, из которых 276 детей были в возрасте от 12 до <18 лет, 101 ребенок – от 6 до <12 лет, 69 детей – от 2 до <6 лет и 54 ребенка в возрасте до 2 лет.

ВТЭ классифицировалась как катетер-ассоциированная ВТЭ или как тромбоз церебральных венозных синусов (или тромбоз вен головного мозга или пазух) или как другая ВТЭ, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) (не катетер-ассоциированная ВТЭ). Наиболее распространенной ВТЭ в подгруппе детей от 12 до <18 лет была катетер-ассоциированная ВТЭ (была зарегистрирована у 211 детей; что составило 76,4 %); в подгруппе детей от 6 до <12 лет и в подгруппе от 2 до <6 лет – тромбоз вен головного мозга или пазух (у 48 детей (47,5 %) и у 35 детей (50,7 %) соответственно); в подгруппе детей младше 2 лет – также катетер-ассоциированная ВТЭ (у 37 детей (68,5 %)). В подгруппе ривароксабана не было детей младше 6 месяцев с тромбозом церебральных венозных синусов. 22 пациента из всех пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов имели инфекцию ЦНС (13 пациентов в группе ривароксабана и 9 пациентов в группе сравнения).

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

Пациенты получали начальное лечение терапевтическими дозами нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса в течение по крайней мере 5 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу ривароксабана в дозе, скорректированной по массе тела, или группу сравнения, получавшую стандартную

терапию (гепарины, АВК) в течение основного периода лечения, составившего 3 месяца (1 месяц для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ). В случае клинической осуществимости в конце основного периода лечения проводилась повторная визуализация сосудов; первичная проводилась на этапе включения в исследование. После этого прием исследуемого препарата мог быть прекращен или, по усмотрению исследователя, продолжался до 12 месяцев (для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированным тромбозом до 3 месяцев).

Первичной конечной точкой эффективности была частота симптоматического рецидива ВТЭ. Все ключевые конечные точки эффективности и безопасности централизованно оценивались независимым комитетом, для которого было заслеплено распределение пациентов по группам лечения. Ключевые результаты эффективности и безопасности приведены в таблицах 5 и 6 ниже.

Рецидив ВТЭ встречался у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 5 из 165 пациентов в группе сравнения.

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

Таблица 5. Результаты профиля эффективности в конце основного периода лечения

Событие	Ривароксабан (n=335*)	Препарат сравнения (n=165*)
Рецидив ВТЭ (первичная конечная точка эффективности)	4 (1,2 %, 95 % ДИ 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % ДИ 1,2 % – 6,6 %)
Комбинированная конечная точка: симптоматический рецидив ВТЭ + бессимптомное ухудшение при повторной визуализации	5 (1,5 %, 95 % ДИ 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % ДИ 1,6 % – 7,6 %)
Комбинированная конечная точка: симптоматический рецидив ВТЭ +	21 (6,3 %, 95 % ДИ 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % ДИ 7,3 % – 17,4 %)

бессимптомное ухудшение + отсутствие изменений при повторной визуализации		
Реканализация при повторной визуализации	128 (38,2 %, 95 % ДИ 33 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % ДИ 19,8 % – 33 %)
Чистая клиническая выгода (комбинированная конечная точка): симптоматический рецидив ВТЭ + большое кровотечение	4 (1,2 %, 95 % ДИ 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % ДИ 2,0 % – 8,4 %)
Тромбоэмболия легочной артерии со смертельным или несмертельным исходом	1 (0,3 %, 95 % ДИ 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % ДИ 0,0 % – 3,1 %)

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

Таблица 6. Результаты профиля безопасности в конце основного периода лечения

Событие	Ривароксабан (n=335*)	Препарат сравнения (n=165*)
Комбинированная первичная конечная точка безопасности: большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение	10 (3,0 %, 95 % ДИ 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % ДИ 0,5 % – 5,3 %)
Большое кровотечение	0 (0,0 %, 95 % ДИ 0 ,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % ДИ 0,2 % – 4,3 %)
Любое кровотечение, возникшее в результате терапии	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* выборка для анализа безопасности, т.е. все рандомизированные дети, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата

Профили эффективности и безопасности ривароксабана были в целом сопоставимыми у педиатрической популяции с ВТЭ и взрослой популяции с ТГВ/ТЭЛА, однако, соотношение субъектов с любым кровотечением было выше в педиатрической популяции с ВТЭ по сравнению со взрослой популяцией с ТГВ/ТЭЛА.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

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: 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 КлКр <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.

Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

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

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

Первичная конечная точка безопасности, случаи клинически значимого кровотечения, зарегистрирована у 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) и 167 (24,0 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3, соответственно (отношение рисков [ОР] в группе 1 по сравнению с группой 3 составило 0,59; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,47 – 0,76; $p < 0,001$, и в группе 2 по сравнению с группой 3 ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50 – 0,80; $p < 0,001$). Вторичная конечная точка (суммарная частота сердечно-сосудистых событий: смерть вследствие сердечно-

сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт) развилась у 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) и 36 (5,2 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3, соответственно. Каждый из режимов ривароксабана показал значимое снижение частоты случаев клинически значимого кровотечения по сравнению с терапией АВК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ со стентированием.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Представленная ниже информация основана на данных, полученных в исследованиях у взрослой популяции.

Ривароксабан быстро всасывается; $C_{\max}$ достигается через 2–4 ч после приема таблетки.

При приеме ривароксабана внутрь в виде таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью, при этом его биодоступность высокая (80 – 100 %) независимо от приема пищи. Прием таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг с едой не влияет на AUC и $C_{\max}$ ривароксабана.

В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме 20 мг натошак наблюдалась биодоступность 66%. При приеме препарата ривароксабана в дозе 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натошак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. Препарат Ривароксабан в дозировках 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. раздел 4.2).

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один раз в день при приеме натошак. В условиях приема таблеток ривароксабана 10 мг, 15 мг и 20 мг во время еды наблюдается дозозависимость. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограничиваемую растворением, с уменьшенной биодоступностью и пониженную скорость абсорбции с повышением дозы. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 до 40 %.

Абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения в ЖКТ. Снижение AUC и $C_{\max}$ на 29% и 56% 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 ЖКТ 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 также и к более низким дозам.

Дети

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

Распределение

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

Дети

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

Биотрансформация и Элиминация

У взрослых пациентов при приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергаются биотрансформации и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой

почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

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

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови человека, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. Период полувыведения после внутривенного введения дозы 1 мг составляет около 4,5 часов. После перорального приема скорость абсорбции ограничивается. 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.

Дети

Специфичные в отношении детей данные о биотрансформации отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. Клиренс у детей (возрастной диапазон 0 – <18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 8 л/ч для субъекта с массой тела 82,8 кг. Средние геометрические значения периода полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанные с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, уменьшаются с уменьшением возраста и варьируются от 4,2 часа у подростков до примерно 3 часов у детей в возрасте 2 – 12 лет, до 1,9 и 1,6 часа у детей в возрасте 0,5 – <2 лет и менее 0,5 года, соответственно.

Особые группы пациентов

Пол

У взрослых пациентов не было клинически значимых различий фармакокинетики у мужчин и женщин. Анализ полученных данных не выявил существенных различий в экспозиции ривароксабана у детей разного пола.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста 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. Коррекции дозы не требуется.

Масса тела

У взрослых пациентов 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 %) (см. раздел 4.2).

У детей доза ривароксабана определяется в зависимости от массы тела. Анализ данных, полученных для детской популяции, не выявил значимого влияния недостаточной массы тела или ожирения на экспозицию ривароксабана.

Межэтнические различия

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

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

Печеночная недостаточность

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику ривароксабана изучалось у пациентов, распределенных в соответствии с классификацией Чайлда–Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлда–Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом, цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, наиболее важным следствием нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Т.к. этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлда–Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлда–Пью.

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлда–Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза).

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлда–Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Несвязанная AUC увеличивалась.

У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек средней степени. Данные по пациентам с нарушением функции печени класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют. Подавление активности фактора Ха у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев; увеличение ПВ было в схожей степени увеличено в 2,1 раза. При помощи измерения ПВ оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II, и I, которые синтезируются в печени. Пациенты с нарушением функции печени средней степени более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров между концентрацией и ПВ. Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 4.3). Клинические данные о применении ривароксабана у детей с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Почечная недостаточность

У взрослых пациентов со сниженной функцией почек отмечалось увеличение экспозиции ривароксабана, что оценивалось по клиренсу креатинина.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50 – 80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30 – 49 мл/мин) и тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC).

Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30 – 49 мл/мин) и тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15 – 29 мл/мин) общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ вследствие действия фактора Ха также увеличивалось 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 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов. Данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15 – 29 мл/мин) ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов.

Предполагается, что ривароксабан не подвергается диализу в связи с высокой связанностью с белками плазмы.

В связи с основным заболеванием пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр <30 мл/мин) подвержены высокому риску кровотечений и тромбозов.

Дети

Отсутствуют клинические данные о применении ривароксабана у детей в возрасте 1 года и старше со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <50 мл/мин/1,73 м²).

Совместное применение с мощными индукторами СУР3А4

В исследовании фазы с участием взрослых пациентов совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором СУР3А4 и Р-гликопротеина, приводило к снижению средней АUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов (см. раздел 4.5).

Фармакокинетика и фармакодинамика при адаптированном режиме дозирования ривароксабана (30 мг два раза в день в течение первых трех недель лечения с последующим переходом на 20 мг два раза в день) изучались в исследовании IIa фазы с участием 19 взрослых пациентов с ТГВ или ТЭЛА, одновременно получающих терапию мощными индукторами СУР3А4 и Р-гликопротеина (рифампицином или фенитоином). Адаптированный режим дозирования у данных пациентов приводил к экспозиции и фармакодинамике, сопоставимым с таковыми у пациентов с ТГВ (получавших ривароксабан в дозе 15 мг два раза в день в течение первых трех недель лечения с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день) без сопутствующего приема мощных индукторов СУР3А4.

Дети

Данные о совместном применении препарата Ривароксабан и мощных индукторов СУР3А4 у детей отсутствуют.

Фармакокинетические данные у пациентов

У взрослых пациентов, получающих ривароксабан в дозе 20 мг для лечения острого ТГВ один раз в сутки, геометрическое среднее концентраций (90 % доверительный интервал) через 2 – 4 часа и примерно через 24 часа после приема препарата (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям) составило 215 (22-535) мкг/л и 32 (6-239) мкг/л, соответственно.

Геометрическое среднее концентраций (90 % доверительный интервал) в интервалах времени отбора проб, примерно соответствующих максимальной и минимальной концентрации в интервале дозирования, у детей с острой ВТЭ, получающих ривароксабан

в дозе, зависящей от массы тела, для получения экспозиции, соответствующей таковой у взрослых пациентов с острым ТГВ, получающих суточную дозу 20 мг 1 раз в день, представлены ниже в таблице 7.

Таблица 7. Сводная статистика (геометрическое среднее (90 % доверительный интервал)) равновесных концентраций ривароксабана в плазме крови (мкг/л) в зависимости от режима дозирования и возраста

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

н.р. – не рассчитывалось

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

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

При приеме ривароксабана в дозе от 5 до 30 мг два раза в сутки оценивалось соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, ПВ, АЧТВ и результат НерТест).

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели $E_{\max}$. Модель линейных отрезков

демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением протромбинового времени. Угол наклона значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения ПВ. При использовании набора Neoplastin базовая линия протромбинового времени составила около 13 сек с уклоном около 3 – 4 сек (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателя у здоровых пациентов.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Натрия додецил сульфат

Повидон (Коллидон 30)

Гипролоза низкозамещенная (НРС LH-21)

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Опадрай II 85F34555 розовый

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Опадрай II 85F25582 красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Ривароксабан, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10, 14 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2, 3 или 7 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, или по 5 контурных ячейковых упаковок по 20 таблеток вместе с листком–вкладышем в пачке из картона.

По 98 или 100 таблеток в банку полимерную с крышкой.

Ривароксабан, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10, 14 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2, 3 или 7 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, или по 5 контурных ячейковых упаковок по 20 таблеток вместе с листком–вкладышем в пачке из картона.

По 98 или 100 таблеток в банку полимерную с крышкой.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ФармТехнологии»

121170, г. Москва, ул. Неверовского, д. 9, 4 этаж, пом. I, ком. 37

Тел.: +7 (499) 390-76-14

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ривароксабан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно–коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>