

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

Ривароксабан, 2,5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка содержит 2,5 мг ривароксабана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

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

Ривароксабан показан к применению у взрослых для:

- профилактики смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или с АСК 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 АСК.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг 2 раза в день.

Острый коронарный синдром (ОКС)

Пациентам, принимающим по 1 таблетке (2,5 мг) препарата Ривароксабан 2 раза в день совместно с АСК в дозе 75–100 мг/сутки или АСК в дозе 75–100 мг/сутки в сочетании с клопидогрелом в дозе 75 мг/сутки или тиклопидином в дозе 250 мг 2 раза в сутки.

Проводимое лечение должно регулярно оцениваться с точки зрения соблюдения баланса между риском развития ишемических событий и кровотечения.

Продолжительность лечения составляет 12 месяцев. Решение о продлении лечения свыше 12 месяцев должно быть принято индивидуально для каждого пациента, поскольку опыт применения препарата вплоть до 24 месяцев ограничен.

Лечение препаратом Ривароксабан, 2,5 мг, следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лече-

ние препаратом Ривароксабан следует начинать минимум через 24 часа после госпитализации. Приём препарата Ривароксабан, 2,5 мг, следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) или заболевание периферических артерий (ЗПА)

Пациентам, принимающим по 1 таблетке (2,5 мг) препарата Ривароксабан 2 раза в день, также необходимо принимать АСК в суточной дозе 75–100 мг.

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

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

Острый коронарный синдром (ОКС), ишемическая болезнь сердца (ИБС) или заболевание периферических артерий (ЗПА)

Приём одновременно с антитромбоцитарной терапией

У пациентов с острым тромботическим событием или вмешательством на сосудах, которым требуется двойная антитромбоцитарная терапия, следует оценить необходимость продолжения приёма препарата Ривароксабан, 2,5 мг, 2 раза в день в зависимости от типа тромботического события и вмешательства, а также схемы антитромбоцитарной терапии. Безопасность и эффективность препарата Ривароксабан, 2,5 мг, при приёме 2 раза в день в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапии были изучены у пациентов:

- недавно перенёсших ОКС, в комбинации с АСК и клопидогрелом/тиклопидином (см. раздел 4.1.);
- недавно перенёсших процедуру реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА, в комбинации с АСК и, если применимо, краткосрочным применением клопидогрела (см. раздел 4.4.)

Пропущенная доза

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

Перевод пациентов с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Ривароксабан

При переводе пациентов с АВК на препарат Ривароксабан значения международного нормализованного отношения (МНО) могут быть ошибочно завышенными после приёма препарата Ривароксабан. В связи с этим МНО нельзя использовать для определения антикоагулянтной активности препарата Ривароксабан (см. раздел 4.5.).

Перевод пациентов с препарата Ривароксабан на АВК

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

При переводе пациента с препарата Ривароксабан на АВК, оба препарата следует назначать одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет значения ≥ 2 . В первые 2 дня переходного

периода следует использовать стандартную начальную дозу АВК, а впоследствии при определении дозы АВК руководствоваться значением МНО. В период совместного приёма препарата Ривароксабан и АВК МНО следует определять не ранее, чем через 24 ч (после приёма предыдущей, но до приёма следующей дозы препарата Ривароксабан). После отмены препарата Ривароксабан определение МНО с достаточной степенью надёжности возможно через 24 часа после приёма последней дозы препарата (см. разделы 4.5. и 5.2.).

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан

При переводе пациента с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и приём препарата Ривароксабан следует начать за 0–2 ч до предполагаемого введения следующей дозы парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или во время прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного нефракционированного гепарина).

Перевод пациентов с препарата Ривароксабан на парентеральные антикоагулянты

После завершения приёма препарата Ривароксабан первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести во время предполагаемого приёма следующей дозы препарата Ривароксабан.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) менее 15 мл/мин (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у пациентов с тяжёлой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин). Для лечения этой категории пациентов препарат Ривароксабан следует применять с осторожностью.

Коррекция дозы не требуется, если препарат Ривароксабан применяется у пациентов с нарушением функции почек лёгкой (КлКр 50–80 мл/мин) или средней (КлКр 30–49 мл/мин) степени тяжести (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.). риск кровотечения увеличивается с повышением возраста (см. раздел 4.4.).

Масса тела

Коррекция дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пол

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

Дети

Безопасность и эффективность применения у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены (данные отсутствуют). В связи с этим препарат Ривароксабан, 2,5 мг, не рекомендуется к применению у детей в возрасте от 0 до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, независимо от приёма пищи (см. разделы 4.5. и 5.1.).

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, непосредственно перед приёмом внутрь таблетка препарата Ривароксабан может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды или смешана с яблочным пюре и введена через назогастральный зонд или желудочный зонд (см. разделы 5.2. и 6.6.) для кормления после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо дополнительно ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может снизиться абсорбция и, следовательно, экспозиция действующего вещества. После введения таблетки в дозе 2,5 мг не требуется незамедлительный приём энтерального питания.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);
- Повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения. Например, имеющаяся или недавно перенесённая желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга;
- Лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенёсших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (см. раздел 4.4.);
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), за исключением тех случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ривароксабан (см. раздел 4.2.), или же когда НФГ назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5.);
- Применение в сочетании с АСК у пациентов с ИБС или ЗПА, ранее перенёсших геморрагический или лакунарный инсульт, а также в течение первого месяца после любого инсульта (см. раздел 4.4.);
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 5.2.);
- Тяжёлая степень нарушения функции почек ($\text{КлКр} < 15 \text{ мл/мин}$; клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют);
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов после ОКС эффективность и безопасность ривароксабана при приёме в дозе

2,5 мг 2 раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантными средствами — АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином.

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

Применение в комбинированной терапии с другими антиагрегантными средствами (например, прасугрелом или тикагрелором) не было изучено и не рекомендовано.

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

Риск кровотечения

Ривароксабан, как и другие антитромботические средства, не рекомендуется к применению пациентам, имеющим повышенный риск кровотечений, в том числе:

- врождённая или приобретённая склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжёлая артериальная гипертензия;
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или лёгочное кровотечение в анамнезе.

Как и при приёме других антикоагулянтов необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Ривароксабан, для своевременного выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае развития тяжёлого кровотечения приём препарата Ривароксабан должен быть прекращён (см. раздел 4.9.).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, дёсен, ЖКТ, 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.

Несколько групп пациентов, указанных ниже, имеют повышенный риск кровотечения. В связи с этим, при применении препарата Ривароксабан в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией у пациентов с известным повышенным риском кровотечений, данный риск должен быть соотнесён с пользой от предотвращения атеротромботических событий. Также необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8.). При любом

необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга его экспозиции. Тем не менее, её измерение 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. раздел 5.).

Нарушение функции почек

Применение препарата Ривароксабан не рекомендуется у пациентов с КлКр менее 15 мл/мин (см. разделы 4.2. и 5.2.).

У пациентов с тяжёлой степенью нарушения функции почек (КлКр < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значимо повышена (в среднем в 1,6 раза), что может привести к повышенному риску развития кровотечений.

Препарат Ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин, а также 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 (см. раздел 4.5.).

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом или позаконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются сильными ингибиторами СУР3А4 и Р-гликопротеина, в силу чего могут клинически значимо повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что может привести к повышенному риску развития кровотечений (см. раздел 4.5.).

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

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

Если пациенты получают препарат Ривароксабан и антитромбоцитарные препараты, использовать сопутствующую терапию НПВП следует, только если польза превышает риск кровотечения.

Препарат Ривароксабан следует использовать с осторожностью у следующих пациентов с ОКС и ИБС/ЗПА:

- Возраст старше 75 лет, если принимается вместе с АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином. Необходимо регулярно индивидуально оценивать соотношение пользы и риска от лечения.
- Низкая масса тела (менее 60 кг), если принимается вместе с АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином.
- Пациенты с ИБС и тяжёлой симптомной сердечной недостаточностью. Исследования по-

казывают, что такие пациенты могут получить меньше пользы от лечения ривароксабаном.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

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

Применение ривароксабана у пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском кровотечения противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Применение препарата Ривароксабан не рекомендуется для профилактики тромбозов у пациентов, перенёсших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Безопасность и эффективность применения ривароксабана не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, в силу чего нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ривароксабан способно обеспечить достаточный антикоагулянтный эффект у этих пациентов. Лечение таких пациентов препаратом Ривароксабан не рекомендуется.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

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

Пациенты с инсультом и/или ТИА в анамнезе

Пациенты с ОКС

Приём препарата Ривароксабан, 2,5 мг, противопоказан для лечения пациентов с ОКС, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе (см. раздел 4.3.). Имеются ограниченные данные исследований нескольких пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, которые демонстрируют отсутствие клинической выгоды от лечения ривароксабаном у таких пациентов.

Пациенты с ИБС/ЗПА

Пациенты с ИБС или ЗПА с наличием в анамнезе геморрагического или лакунарного инсульта, или у которых наблюдался ишемический нелакунарный инсульт в течение предшествующего месяца, не изучались (см. раздел 4.3.).

Пациенты после недавно перенесённой процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА с предшествующим инсультом или ТИА не изучались. У этих пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, следует избегать лечения препаратом Ривароксабан, 2,5 мг.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

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

Риск этих событий может повышаться при послеоперационном применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск. 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 риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, а также лицам, которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов.

Опыт клинического применения ривароксабана в дозировке 2,5 мг с антиагрегантными средствами в описанных ситуациях отсутствует. Ингибиторы агрегации тромбоцитов необходимо отменить.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый (см. раздел 5.2.). Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

Рекомендации по приёму препарата до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, приём препарата Ривароксабан следует прекратить, по крайней мере, за 12 ч до вмешательства, если это возможно (на основании клинической оценки врача). Если пациенту проводится плановое оперативное вмешательство и нежелателен антитромбоцитарный эффект, применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить.

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

Приём препарата Ривароксабан следует возобновить, как только это будет возможно, после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза, что определяется лечащим врачом (см. раздел 5.2.).

Пожилой возраст

Риск кровотечения может увеличиваться с повышением возраста (см. раздел 5.).

Дерматологические реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьёзных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными

симптомами (DRESS-синдром), 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 её распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию препаратом Ривароксабан.

Вспомогательные вещества

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

Ингибиторы CYP_{3A4} и Р-гликопротеина

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг 2 раза в день) приводит к повышению площади под кривой «концентрация – время» (AUC) ривароксабана, соответственно, в среднем 2,6 и 2,5 раза, а также к увеличению максимальной концентрации ($C_{\max}$) ривароксабана, соответственно, в среднем 1,7 и 1,6 раза, со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти активные вещества являются мощными ингибиторами и CYP_{3A4}, и Р-гликопротеина (см. раздел 4.4.).

Активные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана, или CYP_{3A4}, или Р-гликопротеина, вероятно в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме.

Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP_{3A4} и умеренный ингибитор Р-гликопротеина, может вызвать 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 день), умеренный ингибитор изофермента CYP_{3A4} и Р-гликопротеина, вызывает увеличение значений средней AUC и $C_{\max}$ ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска.

У пациентов с лёгкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50–80 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в день) может вызвать увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,8 раза и $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин) эритромицин может вызвать увеличение значений средней AUC ривароксабана в 2 раза и $C_{\max}$ в 1,6

раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел 4.4.).

Флуконазол (400 мг 1 раз в день), который считается умеренным ингибитором изофермента CYP_{3A4} , может вызывать увеличение значений 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.).

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) может наблюдаться суммация активности анти-Ха, не сопровождающаяся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свёртываемость крови (протромбиновое время – ПВ, активированное частичное тромбопластиновое время – аЧТВ). Эноксапарин не меняет фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы 4.3. и 4.4.).

НПВП / ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана и 500 мг АСК.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном (15 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но в подгруппе пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GРIІb/Ша-рецептора. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении 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 развития кровотечения у пациентов, одновременно применяющих ривароксабан с СИОЗС и СИОЗСН, вследствие влияния этих препаратов на тромбоциты. Результаты клинических исследований ривароксабана продемонстрировали численное повышение больших и не-больших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при совместном применении этих препаратов.

Варфарин

Перевод пациентов с АВК варфарина (МНО от 2 до 3) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2 до 3) увеличивал ПВ/МНО (Neoplastin) больше, чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12),

в то время как влияние на аЧТВ, подавления активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) могут быть аддитивными.

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты ривароксабана во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение анти-Ха, протромбиназоиндуцированное время свертывания (РiСТ) и НерTest. Начиная с 4-го дня после приёма последней дозы варфарина все лабораторные показатели (в том числе ПВ, аЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭПТ) отражали только влияние ривароксабана.

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты варфарина во время переходного периода, можно использовать показатель МНО, определяемый через 24 ч после предыдущего приёма ривароксабана, так как в данный момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось.

Индукторы CYP_{3A4}

Совместное назначение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP_{3A4}, приводит к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP_{3A4} (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Следовательно, необходимо избегать одновременного применения мощных индукторов CYP_{3A4}, кроме случаев, когда у пациента тщательно контролируют признаки и симптомы тромбоза.

Прочая сопутствующая терапия

Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоломом (субстрат CYP_{3A4}), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина), аторвастатином (субстрат CYP_{3A4} и Р-гликопротеина), или омепразолом (ингибитор протонной помпы) не наблюдалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует никакие из основных изоформ CYP, таких как CYP_{3A4}.

Клинически значимых взаимодействий с пищевыми продуктами не наблюдалось (см. раздел 4.2.).

Влияние на лабораторные параметры

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены.

В эксперименте на животных выявлена репродуктивная токсичность.

Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту препарат Ривароксабан противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).

Женщинам детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Грудное вскармливание

Безопасность и эффективность ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены.

В эксперименте на животных показано, 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.

Фертильность

Исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось (он не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс).

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

Препарат Ривароксабан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Были зарегистрированы такие нежелательные реакции как обморок (частота: нечасто) и головокружение (частота: часто) (см. раздел 4.8.). Пациентам, у которых возникают данные нежелательные реакции, не следует управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в 13 основных исследованиях III фазы (см. Таблицу 1).

Суммарно 69 608 взрослых пациентов в 19 исследованиях III фазы, а также 412 пациентов детского возраста в 2-х исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы принимали ривароксабан.

Таблица 1. Число пациентов, участвовавших в исследовании, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенёсших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1-4)	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика венозной тромбоэмболии 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
Лечение и профилактика рецидивов ВТЭ у новорождённых и детей в возрасте до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (EINSTEIN Junior, III фаза)	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана 1	12 месяцев

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
		раз в день для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА	
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (ROCKETAF, J-ROCKET)	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических 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 атеротромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) (COMPASS, VOYAGER PAD)	18 244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или 10 мг в монотерапии	47 месяцев
	3 256**	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой	42 месяца
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с недавно перенесённым эмболическим инсультом с неустановленным источником тромбоза (NAVIGATE ESUS)	3 562	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)	5 982	10 (или 7,5) мг один раз в день	45 дней
Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтверждённой ИБС после эпизода декомпенсированной сердечной недостаточности (COMMANDER HF)	2 499	2,5 мг 2 раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг	42 месяца (или >1260 дней)
Снижение комбинированной частоты 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, по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана для улучшения клинических исходов (GALILEO)	801	10 мг 1 раз в день + низкая доза ацетилсалициловой кислоты — последние 90 дней 10 мг в монотерапии	24 месяца (или 720 дней)

* Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.

** Из исследования VOYAGER PAD

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ривароксабан, были кровотечения (см. раздел 4.4., Таблица 2). Наиболее частыми кровотечениями являлись носовое кровотечение (4,5%) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8%).

Таблица 2. Частота возникновения кровотечений* и анемии у пациентов, получавших лечение ривароксабаном в завершённых клинических исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика ВТЭ у пациентов, перенёсших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1-4)	6,8% пациентов	5,9% пациентов
Профилактика ВТЭ у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)	12,6% пациентов	2,1% пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	23% пациентов	1,6% пациентов
Лечение и профилактика рецидивов ВТЭ у новорождённых и детей в возрасте до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (EINSTEIN Junior, III фаза)	39,5% пациентов	4,6% пациентов
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 атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА (COMPASS, VOYAGER PAD)	6,7 события на 100 пациенто-лет	0,15 события на 100 пациенто-лет**
	8,38 событий на 100 пациенто-лет [#]	0,74 события на 100 пациенто-лет*** [#]
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с недавно перенесённым эмболическим инсультом с неустановленным источником тромбоэмболии (NAVIGATE ESUS)	12,4% пациентов	0,3%* пациентов
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% пациентов	<0,1% пациентов
Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтверждённой ИБС после эпизода декомпенсированной сердечной недостаточности (COMMANDER HF)	11,5% пациентов	1,4% пациентов
Снижение комбинированной частоты ТГВ, ТЭЛА и ВТЭ-ассоциированной смерти у взрослых пациентов с различными типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI)	23,2% пациентов	14,1% пациентов
Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан, по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана для улучшения клинических исходов (GALILEO)	25,6% пациентов	2,4% пациентов

* Во всех клинических исследованиях ривароксана все случаи кровотечения собираются, репортируются и оцениваются.

** В исследовании COMPASS в качестве предустановленного выборочного подхода применялась низкая частота возникновения анемии.

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

Из исследования VOYAGER PAD

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при использовании препаратов, содержащих ривароксабан приведена ниже. В рамках каждой группы, выделенной по частоте, системно-оргannого класса (MedDRA – Медицинский словарь нормативно-правовой лексики) нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота встречаемости определяется как:

очень часто	$\geq 1/10$)
часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)
нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
очень редко	$\geq 1/10000$)
частота неизвестна	невозможно оценить на основании доступных данных)

Таблица 3. Все нежелательные реакции, зарегистрированные у взрослых пациентов в клинических исследованиях III фазы или в ходе пострегистрационного применения* а также у педиатрических пациентов в 2 клинических исследованиях II фазы и одном III фазы

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз ^A , тромбоцитопения			
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отёк и аллергический отёк		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Головокружение, головная боль	Внутричерепное и внутричерепное кровоизлияние, обморок			
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)				
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
	Тахикардия			
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
Снижение артериального давления, гематома				
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
Носовое кровотечение, кровохарканье				
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
Кровоточивость дёсен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в	Сухость во рту			

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
ЖКТ и боль в животе, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A				
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
Повышение активности печёночных трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^A , повышение активности ГГТ ^A	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышением активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
Боль в конечностях ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу		Компартмент-синдром, вторичный к кровотечению
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
Кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию ^B), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)				Почечная недостаточность, острая почечная недостаточность (как следствие кровотечения, достаточного для того, чтобы вызвать гипоперфузии)
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>				
Лихорадка ^A , периферический отёк, снижение общего физического состояния (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отёк ^A		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
	Повышение активности ЛДГ ^A , повышение активности липазы ^A , повышение активности амилазы ^A			

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>				
Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома, выделение секрета из раны ^А		Сосудистая псевдоаневризма ^С		

^А наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов после больших ортопедических операций на нижних конечностях

^В наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА как очень частые у женщин моложе 55 лет

^С наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у пациентов после ОКС (после проведения чрескожных вмешательств).

* Применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям в отдельных исследованиях III фазы. На основании анализа данных исследований частота нежелательных реакций не повысилась, и никаких новых нежелательных лекарственных реакций идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение препарата Ривароксабан может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых тканей и органов, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая летальный исход) будут варьировать в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9., «Лечение кровотечений»). 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/гемокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо. Риск развития кровотечений может увеличиваться у определенных групп пациентов, например, у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4., «Риск кровотечения»). 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 наблюдались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

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

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки дозами до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций (см. раздел 4.9., «Лечение кровотечений»). Вследствие ограниченного всасывания ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего увеличения средней концентрации ривароксабана в плазме при приёме супертерапевтических доз, равных 50 мг и выше.

Существует специфический антидот (андексанет альфа), блокирующий фармакодинамический эффект ривароксабана.

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

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий приём препарата должен быть отложен или лечение должно быть отменено, в зависимости от ситуации. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 ч (см. раздел 5.2.). Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения. При необходимости может применяться соответствующее симптоматическое лечение, например, механическая компрессия (например, в случае сильного носового кровотечения), хирургический гемостаз с процедурами контроля за кровотечением, 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 антидот ингибитора фактора Ха (андексанет альфа), который блокирует фармакодинамический эффект ривароксабана, или специфический прокоагулянт, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rfVIIa). Однако до настоящего времени опыт применения этих препаратов при лечении пациентов, получающих ривароксабан, очень ограничен. Данные рекомендации также основаны на ограниченных доклинических данных. Возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и

титрование дозы следует рассматривать в зависимости от снижения активности кровотечения. В зависимости от местной доступности, в случае большого кровотечения следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по коагуляции (см. раздел 5.2.).

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакологическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха
Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

Ривароксабан является высокоселективным прямым ингибитором фактора Ха, обладающим высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Ингибирование фактора Ха нарушает внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, ингибируя образование тромбина и формирование тромба. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II), а также не продемонстрировал влияния на тромбоциты.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое хорошо коррелирует с концентрациями ривароксабана в плазме ($r=0,98$), если для анализа используется набор Neoplastin, при использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может использоваться для оценки действия других антикоагулянтов.

Ривароксабан дозозависимо увеличивает аЧТВ и результат НерТест; 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 имеется клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-Ха активности (см. раздел 5.2.).

Клиническая эффективность и безопасность

В клиническом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых добровольцев ($n=22$) было изучено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) 2-х различных типов концентрата протромбинового комплекса: 3-факторного (факторы II, IX и X) и 4- факторного (факторы II, VII, IX и X). 3-факторный концентрат протромбинового комплекса снизил

средние значения протромбинового времени (Neoplastin), примерно на 1 секунду в течение 30 минут по сравнению со снижением примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, 3-факторный концентрат протромбинового комплекса оказал более сильное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем 4-факторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел 4.9.).

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе и с высоким риском тромбоэмболических событий, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром (положительный результат для всех трех тестов на антифосфолипидный синдром: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты событий у пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с КЛКр менее 50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2–3). Тромбоэмболические события произошли у 12% пациентов рандомизированных в группу ривароксабана (4 ишемических инсульта и 3 инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, события не были зарегистрированы. Большое кровотечение произошло у 4 пациентов (7%) из группы ривароксабана и 2 пациентов (3%) из группы варфарина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ривароксабан быстро всасывается: $C_{\max}$ достигается через 2–4 ч после его перорального приёма.

При приёме ривароксабана внутрь в виде таблеток в дозировке 2,5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью, при этом независимо от приёма пищи его биодоступность — высокая (80–100%). При приёме ривароксабана в дозе 2,5 мг и 10 мг во время еды AUC и $C_{\max}$ не меняются. Ривароксабан в дозировке 2,5 мг и 10 мг может приниматься как вместе с пищей, так и натощак.

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна при приёме в дозах до 15 мг 1 раз в день. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограниченную растворением, с уменьшенной биодоступностью и сниженной скоростью абсорбции при повышении дозы. Это более выражено при приёме натощак, чем при приёме во время еды. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной изменчивостью в диапазоне (вариационный коэффициент) от 30 до 40%.

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в ЖКТ. При введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки наблюдается снижение AUC и $C_{\max}$ (соответственно, на 29% и 56%) в сравнении с приёмом внутрь целой таблетки. При введении ривароксабана в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку снижается его экспозиция. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

Биодоступность (AUC и C_{max}) ривароксабана при приёме целой таблетки 20 мг сопоставима с таковой препарата, принятого внутрь в виде измельчённой таблетки (в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде), а также с биодоступностью препарата при введении через желудочный зонд с последующим приёмом жидкого питания. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам.

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92–95%) связывается с белками плазмы, в основном с сывороточным альбумином. Объем распределения – умеренный, в равновесном состоянии составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация

Ривароксабан метаболизируется с участием изоферментов CYP_{3A4} , CYP_{2J2} , 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 (Р-gp) и белка устойчивости рака молочной железы (Вср). Неизменённый ривароксабан является наиболее значимым соединением в плазме человека, основные или активные циркулирующие метаболиты не обнаружены.

Элиминация

При приёме внутрь приблизительно 2/3 от принятой дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями почками и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится почками в неизменённом виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан относится к лекарственным препаратам с низким уровнем системного клиренса (составляет приблизительно 10 л/ч). Период полувыведения после внутривенного введения дозы 1 мг составляет около 4,5 ч. После перорального приёма выведение становится ограниченным скоростью всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет 5–9 ч у молодых пациентов и 11–13 ч – у пожилых пациентов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

При приёме ривароксабана в широком диапазоне доз (5–30 мг 2 раза в сутки) оценивалось соотношение фармакокинетических и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, ПВ, аЧТВ и результат НерТест). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активность фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели E_{max} . Для ПВ модель линейной регрессии в целом лучше описывает данные. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения ПВ. При использовании набора Neoplastin исходное значение ПВ составило около 13 сек с наклоном линии около 3–4 сек (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов.

Почечная недостаточность

Увеличение экспозиции ривароксабана коррелировало со снижением функции почек, что

оценивалось по КлКр.

У пациентов с лёгкой (КлКр 50–80 мл/мин), средней (КлКр 30–49 мл/мин) или тяжёлой (КлКр 15–29 мл/мин) степенью почечной недостаточности наблюдалось 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 лёгкой, средней и тяжёлой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза, соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КлКр < 15 мл/мин отсутствуют. Не рекомендуется применять препарат Ривароксабан у пациентов с КлКр < 15 мл/мин. Следует применять с осторожностью у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин. (см. раздел 4.4.).

В связи с высокой связанностью с белками плазмы предполагается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа.

Печёночная недостаточность

Фармакокинетические параметры ривароксабана у пациентов с циррозом печени с лёгкой степенью печёночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) лишь незначительно отличались (отмечалось увеличение AUC ривароксабана в среднем в 1,2 раза) от таковых у здоровых добровольцев.

У пациентов с циррозом печени и печёночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо увеличена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Несвязанная AUC увеличивалась в 2,6 раза. У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек средней степени.

Данные по пациентам с печёночной недостаточностью тяжёлой степени (класс С по Чайлд-Пью) отсутствуют.

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

Применение ривароксабана противопоказано у пациентов с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 4.3.).

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов с ОКС, получающих ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день для профилактики атеротромботических событий в комбинации с АСК, геометрическое среднее концентраций (90% предиктивный интервал) через 2–4 ч и примерно через 12 ч после приёма дозы (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям в интервале дозирования) составило 47 (13–123) мкг/л и 9,2 (4,4–18) мкг/л соответственно.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие снижения (вероятного) общего и почечного клиренса. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пол

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено.

Масса тела

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

Межэтнические различия

Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европейской, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности отсутствуют (см. раздел 4.2.).

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Микrokристаллическая целлюлоза, тип 101

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза, тип 2910 5сР

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Измельчённые таблетки Ривароксабана стабильны в воде и в яблочном пюре в течение 4 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При упаковке на ООО «НоваМедика Иннотех»:

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой/фольги алюминиевой (АЛЮ/АЛЮ).

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

При упаковке на ЗАО «ОХФК»:

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в обычном порядке.

Непосредственно перед приёмом внутрь таблетка препарата Ривароксабан может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды или смешана с яблочным пюре и введена через назогастральный зонд или желудочный зонд для кормления после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо дополнительно вводят небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. После приёма таблетки в дозе 2.5 мг не требуется незамедлительный приём энтерального питания.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «МИРА АВРОРА» (ООО «МИРА АВРОРА»)

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, ул. Горького, д. 4, пом. 306

Тел./факс: (495) 984-28-40 / (495) 984-28-41

e-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «МИРА АВРОРА» (ООО «МИРА АВРОРА»)

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, ул. Горького, д. 4, пом. 306

Тел./факс: (495) 984-28-40 / (495) 984-28-41

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком для сбора сообщений о нежелательных реакциях: (495) 984-28-47

e-mail: info@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

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/>).