

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка содержит 2,50 мг ривароксабана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с гравировкой «2,5» на одной стороне. На изломе видно ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

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

Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования*****Острый коронарный синдром (ОКС)***

Пациентам, принимающим по 1 таблетке препарата Зинакорен 2,5 мг два раза в день, также

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

Проводимое лечение должно регулярно оцениваться с точки зрения соблюдения баланса между риском развития ишемических событий и риском кровотечения. 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 Зинакорен 2,5 мг следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лечение препаратом Зинакорен следует начинать минимум через 24 часа после госпитализации. Прием препарата Зинакорен 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 препарата Зинакорен 2,5 мг два раза в день, также необходимо принимать суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 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)

Прием одновременно с антитромбоцитарной терапией

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

- недавно перенесших ОКС, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином (см. раздел 4.1.), и
- после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и, если применимо, краткосрочным применением клопидогрела (см. раздел 4.4.).

Пропущенная доза

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

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Зинакорен

При переходе пациентов с АВК на препарат Зинакорен значения МНО могут быть ошибочно завышенными после приема препарата Зинакорен. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Зинакорен и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5.).

Переход с препарата Зинакорен на антагонисты витамина К (АВК)

Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с терапии препаратом Зинакорен на АВК. Необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время перехода на альтернативный антикоагулянт. Следует отметить, что препарат Зинакорен может способствовать повышению МНО.

Пациентам, переходящим с препарата Зинакорен 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 Зинакорен и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Зинакорен. После прекращения применения препарата Зинакорен значение МНО может быть достоверно определено не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы 4.5. и 5.2.).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Зинакорен

У пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начинать применение препарата Зинакорен 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 Зинакорен на парентеральные антикоагулянты

Следует ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в то время, когда нужно было принимать следующую дозу препарата Зинакорен.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин). Вследствие этого для этой категории пациентов препарат Зинакорен следует применять с осторожностью. Применение препарата не рекомендовано у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. разделы 4.4. и 5.2.).

У пациентов с нарушением функции почек легкой (КлКр 50–80 мл/мин) или средней (КлКр 30–49 мл/мин) степени тяжести не требуется коррекции дозы (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

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 не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пол

Коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Зинакорен таблетки 2,5 мг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. В связи с этим, препарат Зинакорен таблетки 2,5 мг не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

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

Внутрь, независимо от приема пищи (см. разделы 4.5. и 5.2.).

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Зинакорен может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и пероральным приемом.

Измельченная таблетка также может быть введена через желудочный зонд (см. разделы 5.2. и 6.6.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ,

перечисленных в разделе 6.1.

- Клинически значимое активное кровотечение.
- Повреждение или 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 операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутримозговое кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга.
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2.) или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5.).
- Лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (см. раздел 4.4.).
- Применение в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ИБС или ЗПА, ранее перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также в течение первого месяца после любого инсульта (см. раздел 4.4.).
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 5.2.).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов после ОКС эффективность и безопасность препарата Зинакорен 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантными средствами ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином.

У пациентов с высоким риском ишемических событий с ИБС или ЗПА эффективность и безопасность препарата Зинакорен 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

У пациентов после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА эффективность и безопасность препарата Зинакорен 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантным средством ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой 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

Как и при приеме других антикоагулянтов, необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Зинакорен, для выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата Зинакорен должен быть прекращен (см. раздел 4.9.).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном 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 в случаях, когда применимо.

Несколько подгрупп пациентов, указанные ниже, имеют повышенный риск кровотечения. В связи с этим, при применении препарата Зинакорен в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией у пациентов с известным повышенным риском кровотечений, данный риск должен быть соотнесен 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, измерение концентрации ривароксана 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 5.0.).

Нарушение функции почек

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. Препарат Зинакорен должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Препарат Зинакорен следует с осторожностью применять у пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме (см. раздел 4.5.).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение препарата Зинакорен не рекомендуется у пациентов получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений (см. раздел 4.5.).

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту 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 Зинакорен и антитромбоцитарные препараты, использовать сопутствующую терапию НПВП следует, только если польза перевешивает риск кровотечения.

Другие факторы риска кровотечений

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

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;

- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Использовать с осторожностью у пациентов с ОКС и ИБС/ЗПА:

- Возраст ≥ 75 лет, если принимается вместе с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином. Необходимо регулярно индивидуально оценивать соотношение пользы и риска от лечения.
- Низкая масса тела (< 60 кг), если принимается вместе с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином.
- Пациенты с ИБС и тяжелой симптомной сердечной недостаточностью. Исследования показывают, что такие пациенты могут получить меньше пользы от лечения ривароксабаном.

Пациенты с раком

Пациенты со злокачественным заболеванием могут одновременно подвергаться более высокому риску и кровотечения, и тромбоза. Индивидуальная польза антитромботической терапии должна быть сопоставлена с риском кровотечения у пациентов с активным раком в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Опухоли, расположенные в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, ассоциировались с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном. Применение ривароксабана у пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском кровотечения противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Безопасность и эффективность применения препарата Зинакорен не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ривароксабан обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Лечение таких пациентов препаратом Зинакорен 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 антагонистами витамина К.

Пациенты с инсультом и/или ТИА в анамнезе

Пациенты с ОКС

Прием препарата Зинакорен 2,5 мг противопоказан для лечения пациентов с ОКС, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе (см. раздел 4.3.). Было проведено исследование лишь нескольких пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, но полученные ограниченные данные по эффективности демонстрируют отсутствие клинической выгоды от лечения 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 перенесенной 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 Зинакорен 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 или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым

планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов.

Опыт клинического применения препарата Зинакорен 2,5 мг с антиагрегантными средствами в описанных ситуациях отсутствует. Ингибиторы агрегации тромбоцитов необходимо отменить в соответствии с инструкцией производителя.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением 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 приему препарата до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Зинакорен 2,5 мг следует прекратить по крайней мере за 12 часов до вмешательства, если это возможно, и на основании клинической оценки врача. Если пациенту проводится плановое оперативное вмешательство и нежелателен антитромбоцитарный эффект, применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить, как указано в инструкции по применению препарата, предоставляемой производителем.

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

Прием препарата Зинакорен следует возобновить, как только это будет возможно после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз, что определяется лечащим врачом (см. раздел 5.2.).

Пожилой возраст

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

Кожные реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз и 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 ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию ривароксабаном.

Вспомогательные вещества

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг 2 раза в день) приводило к повышению средней AUC ривароксабана в 2,6 раза / 2,5 раза и увеличению средней $C_{\max}$ ривароксабана в 1,7 раза / 1,6 раза со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим препарат Зинакорен не рекомендуется к применению у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами, 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).

Активные вещества, сильно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана, или CYP3A4, или P-гликопротеин, вероятно в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме.

Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), который считается мощным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором P-гликопротеина, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и увеличение $C_{\max}$ в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек, см. раздел 4.4.).

Эритромицин (500 мг три раза в день), умеренный ингибитор CYP3A4 и P-гликопротеина, вызывал увеличение значений средней AUC и $C_{\max}$ ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства

пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек эритромицин (500 мг 3 раза в день) вызывал 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 эритромицин вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 2,0 раза и $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел 4.4.).

Флуконазол (400 мг один раз в день), который считается умеренным ингибитором 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 (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении анти-Ха активности без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертывания (ПВ (протромбиновое время), АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)). Эноксапарин не изменял 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 увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

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

Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, за которой следует поддерживающая доза 75 мг) не продемонстрировал фармакокинетического взаимодействия с ривароксабаном (15 мг), но в подгруппе пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, которое не коррелировало со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или

GPIIb/IIIa-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 кровотечения у пациентов, одновременно применяющих ривароксабан с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (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 протромбиновое время/МНО (Neoplastin) больше, чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) были 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 активности, протромбиназо-индуцированное время свертывания (PiCT) и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема 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 значение МНО при $C_{\text{промежут.}}$ ривароксабана (через 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), так как в данный момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное

применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Следовательно, необходимо избегать одновременного применения мощных индукторов CYP3A4, 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 CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина), аторвастатином (субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина), или омепразолом (ингибитор протонной помпы) не наблюдалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует никакие из основных изоформ CYP, таких как CYP3A4.

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

Влияние на лабораторные параметры

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность препарата Зинакорен у беременных женщин не установлены. Данные, полученные у животных, показали репродуктивную токсичность. Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности ривароксабана проникать через плаценту препарат Зинакорен противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Лактация

Безопасность и эффективность препарата Зинакорен у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные у животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Поэтому препарат Зинакорен противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении терапии.

Фертильность

Специфических исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось. Исследования показали, что ривароксабан не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс.

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

Препарат Зинакорен 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.). 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 тринадцати основных исследованиях III фазы (см. Таблицу 1).

Суммарно 69 608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы и 488 детей в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы принимали ривароксабан.

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

Показание	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика венозной тромбозной (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	3 997	10 мг	39 дней

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов	6 790	День 1 – 21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	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	18 244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой	47 месяцев

пациентов с ИБС или ЗПА		кислотой или 10 мг в монотерапии	
	3 256**	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой	42 месяца

*Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.

**Из исследования VOYAGER PAD.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ривароксабан, были кровотечения (см. ниже «Описание отдельных нежелательных реакций», см. раздел 4.4. (Таблица 2). Наиболее часто регистрировались такие кровотечения, как носовое кровотечение (4,5%) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8%).

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

Показание	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6,8% пациентов	5,9% пациентов
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	12,6% пациентов	2,1% пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	23% пациентов	1,6% пациентов
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	39,5% пациентов	4,6% пациентов
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	28 на 100 пациенто-лет	2,5 на 100 пациенто-лет

Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	22 на 100 пациенто-лет	1,4 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС и ЗПА	6,7 на 100 пациенто-лет	0,15 на 100 пациенто-лет**
	8,38 на 100 пациенто-лет [#]	0,74 на 100 пациенто-лет*** [#]

* Во всех клинических исследованиях ривароксабана все случаи кровотечения собираются, регистрируются и оцениваются.

** В исследовании COMPASS частота встречаемости анемии низкая, поскольку применялся выборочный подход к сбору данных по нежелательным явлениям.

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

Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций, зарегистрированных у детей и взрослых при применении ривароксабана, приведена в таблице 3 ниже с разделением по системно-органному классам (MedDRA) и по частоте.

Частота встречаемости определяется как:

очень часто ($>1/10$),

часто ($>1/100$ до $<1/10$),

нечасто ($>1/1\ 000$ до $<1/100$),

редко ($>1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$),

очень редко ($<1/10\ 000$),

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 двух клинических исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов) ^A ,			

	тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы				
	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутричерепное и внутримозговое кровоизлияние, обморок			
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)				
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов				
Снижение артериального давления, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье			Эозинофильная пневмония	
Желудочно-кишечные нарушения				

Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A	Сухость во рту			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^A крови, повышение активности ГГТ ^A	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)		
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализован-	Крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона/	

ного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния			токсический эпидермальный некролиз, DRESS- синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечностях ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу		Компарт- мент- синдром, как следствие кровотече- ния
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из урогенитального trakta (включая гематурию и меноррагию ^B), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)				Почечная недоста- точность / острая почечная недоста- точность, как следствие кровотече- ния, достаточ- ного для того, чтобы вызвать гипоперфу- зию
Общие нарушения и реакции в месте введения				

Лихорадка ^А , периферический отек, снижение общей физической силы и энергии (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек ^А		
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение активности ЛДГ ^А , повышение активности липазы ^А , повышение активности амилазы ^А			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после процедур (включая послеоперацион- ную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны ^А		Сосудистая псевдоаневризма ^С		

- А: наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава;
- В: наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидивов как очень частые у женщин моложе 55 лет;
- С: наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у

пациентов после ОКС (после чрескожного коронарного вмешательства).

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение препарата 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). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном 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 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.). 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 или стенокардия.

При применении ривароксана регистрировались 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 кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

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

Телефон «горячей линии»: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by/>

4.9. Передозировка

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

равных 50 мг или выше.

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

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

Лечение

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием ривароксабана следует отложить или, при необходимости, вообще отменить лечение данным препаратом. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 часов (см. раздел 5.2.). Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический антидот ингибитора фактора Ха (андексанет альфа), который блокирует фармакодинамический эффект ривароксабана, или специфический прокоагулянтный препарат, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма 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 5.1.).

Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают 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 применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет

выводиться при проведении диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Ингибирование фактора Ха нарушает внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, 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 (международное нормализованное отношение) откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев ($n = 22$) было изучено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: 3-факторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X). 3-факторный концентрат протромбинового комплекса снизил средние значения протромбинового времени (Neoplastin), примерно на 1,0 секунду в течение 30 минут по сравнению со снижением примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, 3-факторный концентрат протромбинового комплекса оказал более сильное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем 4-факторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел 4.9).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не

требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-Ха активности (см. раздел 5.2.).

Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом высокого риска

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, и с высоким риском тромбозэмболических 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 клиренсом креатинина <50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2,0–3,0). Тромбозэмболические 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; максимальная концентрация ($C_{\max}$) достигается через 2–4 часа после приема таблетки.

При приеме ривароксабана внутрь в виде таблеток в дозировке 2,5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью, при этом его биодоступность высокая (80 – 100%) независимо от приема пищи. Совместный с пищей прием ривароксабана в дозе 2,5 мг и 10 мг не влияет на AUC и $C_{\max}$ ривароксабана. Таблетки ривароксабана в дозировке 2,5 мг и 10 мг могут приниматься как вместе с пищей, так и натощак.

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один 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 приеме натощак, чем при приеме во время еды. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной

вариабельностью в диапазоне (вариационный коэффициент) от 30 до 40%.

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение AUC и $C_{\max}$ на 29% и 56% соответственно наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки по сравнению с приемом целой таблетки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

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

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от полученной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 полученной 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 P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является наиболее значимым соединением в плазме человека, основные или активные циркулирующие метаболиты 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 выведение становится ограниченным скоростью всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у

молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пол

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики не обнаружено.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов концентрации 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. Коррекция дозы не требуется.

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 не требуется.

Межэтнические различия

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза). У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (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 тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено в 2,6 раза сильнее, чем у здоровых добровольцев; увеличение протромбинового времени в схожей степени возрастало в 2,1 раза. Пациенты с нарушением функции печени средней степени были более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров между концентрацией и протромбиновым временем.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 4.3.).

Почечная недостаточность

Увеличение экспозиции ривароксабана коррелировало со снижением функции почек, что оценивалось по клиренсу креатинина. У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 50–80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 30–49 мл/мин) или тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 15–29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC). Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось соответственно в 1,5, 1,9 и 2,0 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время также удлинялось 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 у пациентов с КлКр <15 мл/мин. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин (см. раздел 4.4.).

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

Фармакокинетические данные пациентов

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

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

При приеме ривароксабана в широком диапазоне доз (5–30 мг два раза в сутки) оценивалось соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели $E_{\max}$. Для протромбинового

времени модель линейной регрессии в целом лучше описывает данные. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin исходное значение протромбинового времени составило около 13 сек с наклоном линии около 3–4 сек (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов.

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте до 18 лет по показаниям острый коронарный синдром (ОКС) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) / заболевание периферических артерий (ЗПА) не установлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия лаурилсульфат

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза 2910

Магния стеарат

Готовая пленочная оболочка IV:

Гипромеллоза 2910

Титана диоксид (E171)

Тальк

Макрогол 8000

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Измельченные таблетки

Измельченные таблетки ривароксабана стабильны в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14 и 28 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ).

По 6 блистеров по 10 таблеток, или по 4 блистера по 14 таблеток, или 2 блистера по 28 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Измельчение таблеток

Таблетки ривароксабана могут быть измельчены, суспендированы в 50 мл воды и введены через назогастральный или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо промыть зонд водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После введения таблетки 2,5 мг не требуется незамедлительный прием энтерального питания.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Польша

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска, 19, 83–200 Старогард Гданьски

Телефон: +48 58 5631600

Факс: +48 58 5622353

Адрес электронной почты: phv@polpharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

Республика Армения

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Номер телефона: +995 593 212607

Адрес электронной почты: maKa.ketishvili@medpol.ge

Республика Беларусь

ООО «Акрихин БиУай»

7-409, ул. Бехтерева, 220026 Минск

Телефон/факс: +375 17 368 59 98

Адрес электронной почты: sergei.levyj@akrikhin.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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