

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

Ривароксабан-ЭТ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, на поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

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

Препарат Ривароксабан-ЭТ показан к применению у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше:

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

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

Профилактика ВТЭ у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях

Внутрь. Рекомендованная доза ривароксабана составляет 10 мг 1 раз в день. Первую дозу следует принять через 6–10 часов после операции при условии достигнутого гемостаза.

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

- для пациентов, перенесших большую операцию на тазобедренном суставе, рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель;
- для пациентов, перенесших большую операцию на коленном суставе, рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.

Действия при пропуске приема препарата

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

Лечение ТГВ, лечение ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

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

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

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА) рекомендованная доза препарата Ривароксабан-ЭТ составляет 10 мг один раз в день. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне длительного применения препарата Ривароксабан-ЭТ в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо рассмотреть назначение препарата Ривароксабан-ЭТ в дозировке 20 мг** один раз в день. Продолжительность лечения и выбор дозы определяются индивидуально после тщательной оценки пользы лечения и риска кровотечения (см. раздел 4.4.).

Таблица 1.

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

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

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

Действия при пропуске приема препарата

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

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования один раз в день, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан-ЭТ и на следующий день продолжить регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу в один день для компенсации пропущенной дозы.

Перевод пациентов с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Ривароксабан-ЭТ

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

При переводе пациентов с АВК на препарат Ривароксабан-ЭТ после приема препарата Ривароксабан-ЭТ значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ривароксабан-ЭТ и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5.).

Перевод пациентов с препарата Ривароксабан-ЭТ на лечение антагонистами витамина К (АВК)

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переводе пациентов с препарата Ривароксабан-ЭТ на АВК. При любом переходе на альтернативный антикоагулянт необходимо обеспечить непрерывный и достаточный антикоагулянтный эффект. Следует иметь в виду, что препарат Ривароксабан-ЭТ может способствовать повышению МНО.

При переводе пациента с препарата Ривароксабан-ЭТ на АВК следует одновременно назначать АВК до тех пор, пока МНО не достигнет значения $\geq 2,0$. В первые два дня переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. В период совместного приема препарата Ривароксабан-ЭТ и АВК МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа после предыдущей, но до приема следующей дозы препарата Ривароксабан-ЭТ. После отмены препарата Ривароксабан-ЭТ определение МНО с достаточной степенью надежности возможно через 24 часа после приема последней дозы препарата (см. разделы 4.5. и 5.2.).

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан-ЭТ

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

Перевод пациентов с препарата Ривароксабан-ЭТ на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

- При назначении препарата Ривароксабан-ЭТ с целью профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) взрослым пациентам, подвергающимся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях, с легкой (КлКр 50–80 мл/мин) или средней (КлКр 30–49 мл/мин) степенью нарушения функции почек коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

- При назначении препарата Ривароксабан-ЭТ с целью лечения ГТВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ГТВ и ТЭЛА пациентам с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50–80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациентам со средней (КлКр 30–49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15–29 мл/мин) степенью нарушения функции почек следует принимать препарат Ривароксабан-ЭТ в дозе 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день, если риск развития кровотечения у пациента выше риска рецидивов ГТВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата Ривароксабан-ЭТ в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и в клинических исследованиях не изучались (см. разделы 4.4., 5.1. и 5.2.).

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

Примечание: Информация о применении препарата Ривароксабан-ЭТ в дозе 10 мг 1 раз в день пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента и имеющих среднюю степень нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), размещена в Общей характеристике лекарственного препарата Ривароксабан-ЭТ 15 мг и 20 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Возраст

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Масса тела

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пол

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Ривароксабан-ЭТ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Следовательно, препарат Ривароксабан-ЭТ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

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

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Ривароксабан-ЭТ можно измельчить и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед приемом внутрь. Измельченную таблетку также можно ввести через назогастральный или желудочный зонд (см. разделы 5.2. и 6.6.).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ривароксабану или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга);
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2.) или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5.);
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс 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

Практика применения антикоагулянтной терапии показывает, что пациентов рекомендуется наблюдать на протяжении всего периода лечения.

Риск кровотечения

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

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия

наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может иметь значение для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо.

Некоторые подгруппы пациентов, указанные ниже, подвержены повышенному риску кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8.). Для пациентов, получающих препарат Ривароксабан-ЭТ для профилактики ВТЭ после большой ортопедической операции, это может быть осуществлено путем проведения регулярных физикальных обследований, тщательного контроля за состоянием дренажа послеоперационной раны, а также путем периодического определения уровня гемоглобина. При любом необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

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

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек ($\text{КлКр} < 30$ мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может быть значимо повышена (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Препарат Ривароксабан-ЭТ должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин. Применение препарата Ривароксабан-ЭТ не рекомендуется у пациентов с $\text{КлКр} < 15$ мл/мин (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Препарат Ривароксабан-ЭТ следует с осторожностью применять у пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови (см. раздел 4.5.).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

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

Другие факторы риска кровотечения

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

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания ЖКТ 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.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

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 онкологическим процессом 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 Ривароксабан-ЭТ не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ривароксабан-ЭТ обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной популяции пациентов. Лечение таких пациентов препаратом Ривароксабан-ЭТ 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 увеличением частоты рецидивов тромботических событий по сравнению с терапией антагонистами витамина К (ABK).

Оперативные вмешательства при переломе бедренной кости

Применение ривароксабана при оперативных вмешательствах по поводу перелома бедренной кости не изучалась в интервенционных клинических исследованиях для оценки эффективности и безопасности. Имеются ограниченные клинические данные, полученные

в наблюдательных исследованиях, у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам при переломе нижних конечностей, в том числе, при переломе проксимальных отделов бедренной кости.

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

Препарат Ривароксабан-ЭТ не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной ТЭЛА, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность препарата Ривароксабан-ЭТ при таких клинических ситуациях не установлена.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

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

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или спинномозговую пункцию лучше всего проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый (см. раздел 5.2.).

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

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

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств кроме операций по замене тазобедренного или коленного сустава Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Ривароксабан-ЭТ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании заключения врача.

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

Прием препарата Ривароксабан-ЭТ следует возобновить 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 возрастом (см. раздел 5.2.).

Дерматологические реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), на фоне применения ривароксабана (см. раздел 4.8.).

Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску возникновения этих реакций на ранних этапах лечения: реакция в большинстве случаев происходит в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии каких-либо других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию ривароксабаном.

Вспомогательные вещества

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

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 фармакодинамического действия препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов, получающих системную терапию противогрибковыми препаратами азоловой группы, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти действующие вещества являются мощными ингибиторами и изофермента CYP3A4, и P-гликопротеина (см. раздел 4.4.).

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или P-гликопротеина, будут увеличивать его концентрацию в плазме крови в меньшей степени.

Кларитромицин (500 мг 2 раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и C_{max} в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может иметь потенциальное значение 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 CYP3A4 и P-гликопротеина, приводил к увеличению средних значений AUC и $C_{\max}$ ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может иметь потенциальное значение для пациентов из группы высокого риска.

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени эритромицин (500 мг 3 раза в день) приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,8 раза и $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек средней степени эритромицин приводил к увеличению 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 1 раз в день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и $C_{\max}$ в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может иметь потенциальное значение для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек, см. раздел 4.4.).

В связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедавроном.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект в отношении ингибирования активности фактора Ха без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертываемости крови (протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

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

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

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

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

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

СИОЗС/СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, возможно увеличение риска кровотечения у пациентов, одновременно принимающих ривароксабан с СИОЗС или СИОЗСН, вследствие влияния этих препаратов на тромбоциты. Результаты клинических исследований ривароксабана показали повышение количества больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при совместном применении этих препаратов.

Варфарин

Перевод пациентов с АВК варфарина (МНО 2,0–3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО 2,0–3,0) приводил к увеличению ПВ/МНО (Neoplastin) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (в отдельных случаях 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.

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

Для оценки фармакодинамических эффектов варфарина в переходный период можно использовать показатель МНО, измеренный в момент достижения $C_{остат}$ ривароксабана (через 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку в этот момент времени ривароксабан оказывает минимальное влияние на результаты анализа.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось.

Индукторы изофермента CYP3A4

Совместное применение ривароксабана и мощного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови. Следовательно, одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 необходимо избегать, за исключением случаев, когда проводится тщательный контроль признаков и симптомов тромбоза.

Сопутствующее применение других препаратов

Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазолом (субстратом CYP3A4), дигоксином (субстратом P-гликопротеина), аторвастатином (субстратом CYP3A4 и P-гликопротеина) или омепразолом (ингибитором протонной помпы) не отмечалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты цитохрома P450, например, CYP3A4.

Клинически значимого взаимодействия с продуктами питания не наблюдалось (см. раздел 4.2.).

Влияние на лабораторные параметры

Влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, HepTest) соответствует ожидаемому с учетом механизма действия ривароксабана (см. раздел 5.1.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность применения препарата Ривароксабан-ЭТ у беременных женщин не установлены.

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

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

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Лактация

Безопасность и эффективность применения препарата Ривароксабан-ЭТ у женщин в период грудного вскармливания не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Препарат Ривароксабан-ЭТ противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене терапии.

Фертильность

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

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

При применении ривароксабана отмечались случаи обмороков и головокружения, которые могут влиять на способность к управлению транспортными средствами или другими механизмами (см. раздел 4.8.). Пациентам, у которых возникают такие нежелательные реакции, не следует управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в тринадцати основных исследованиях III фазы (см. Таблицу 2).

Суммарно 69 608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы, а также 412 пациентов детского возраста в двух исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы принимали ривароксабан.

Таблица 2. 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 венозной тромбозэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика венозной тромбозэмболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	3 997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА	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 венозной тромбозэмболии (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 и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ	12 месяцев

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
		и ТЭЛА	
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (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 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА)	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

* Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.

** Из исследования VOYAGER PAD.

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, применявших ривароксабан, являлись кровотечения (см. раздел 4.4. и Таблицу 4). Наиболее частыми кровотечениями являлись носовое кровотечение (4,5 %) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8 %).

Таблица 3. 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 венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или	6,8 % пациентов	5,9 % пациентов

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Любое	
	кровотечение	Анемия
коленного сустава		
Профилактика венозной тромбоэмболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	12,6 % пациентов	2,1 % пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА	23 % пациентов	1,6 % пациентов
Лечение венозной тромбоэмболии (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 событий на 100 пациенто-лет	2,5 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	22 события на 100 пациенто-лет	1,4 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	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*** [#]

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

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

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

[#] Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. 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 одном исследовании III фазы

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
-------	---------	-------	-------------	--------------------

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышенное содержание тромбоцитов) ^А , 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				
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное)	Сухость во рту			

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
кровотечение), боль в ЖКТ и боль в животе, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности печеночных трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^A , повышение активности ГГТ ^A	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая повреждение гепатоцеллюлярной системы)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечностях ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу		Компартмент-синдром, вторичный к кровотечению
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечения из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию ^B), нарушение функции почек (включая				Почечная недостаточность/острая почечная недостаточность, вторичные к кровотечению и достаточные, чтобы привести к

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)				гипоперфузии, нефропатия, ассоциированная с приемом антикоагулянтов
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка ^А , периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (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 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 реакциям в отдельных исследованиях III фазы. На основании анализа

данных исследований частота нежелательных реакций не повысилась, и никаких новых нежелательных реакций идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести 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, которые будут сочтены допустимыми. Риск развития кровотечений может увеличиваться у определенных групп пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4.). Менструальное кровотечение может быть более интенсивным и/или продолжительным.

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарства 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: 109212, 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://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, проспект Комитаса, д. 49/4

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

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

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский переулок, д. 2а

Телефон: +375-17-299-55-14

Факс: +375-17-299-53-58

Электронная почта: rceth@rceth.by

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

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

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-линия, д. 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет осложнений в виде кровотечения или других нежелательных реакций (см. подраздел «Лечение кровотечений»). Вследствие

ограниченного всасывания ожидается эффект насыщения без дальнейшего повышения среднего содержания ривароксабана в плазме при гипертерапевтических дозах в 50 мг или выше.

Лечение

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

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

Лечение кровотечений

Если у пациента, принимающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата необходимо отложить или отменить лечение препаратом, в зависимости от ситуации. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 часов (см. раздел 5.2.). Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения. При необходимости проводят соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при сильном носовом кровотечении), хирургических гемостаз с процедурами контроля за кровотечением, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы в зависимости от наличия анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приведут к остановке кровотечения, может быть назначен специфический антидот ингибиторов фактора Ха (андексанет альфа), который подавляет фармакодинамическое действие ривароксабана, или специфический прокоагулянтный препарат, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa. Однако в настоящее время опыт применения этих препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен. Данные рекомендации также основаны на ограниченных доклинических данных. В зависимости от снижения активности кровотечения следует рассмотреть возможность повторного введения и подбор дозы рекомбинантного фактора VIIa. В зависимости от местной доступности, в случае большого кровотечения следует рассмотреть возможность консультации с гемостазиологом (см. раздел 5.1.).

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 применения системного гемостатического препарата десмопрессина 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.

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

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и близко коррелирует с концентрациями 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 применяться для других антикоагулянтов.

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

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

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

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование (например, при передозировке препарата или в случае необходимости экстренного хирургического вмешательства), концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Ха (например, STA – Liquid Anti-Xa, производитель Диагностика Стаго САС, Франция или аналогичный) (см. раздел 5.2.).

Особые группы пациентов

Влияние на скорректированный интервал QT

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

Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе и с высоким риском тромбоэмболических событий, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром (положительный результат всех трех тестов на антифосфолипидный синдром: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты тромбоэмболических событий у пациентов в группе ривароксабана по сравнению с терапией варфарином. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2,0–3,0).. Тромбоэмболические события произошли у 12 % пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 ишемических инсульта и 3 инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, события зарегистрированы не были. 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 дозировкой 2,5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью и характеризуется высокой биодоступностью (80–100 %) независимо от приема пищи. Совместный с пищей прием ривароксабана в дозе 2,5 мг и 10 мг не влияет на AUC и C_{max} . Ривароксабан в форме таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг может назначаться для приема во время еды или независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана является практически линейной при приеме до 15 мг 1 раз в день. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограниченную растворением, со снижением биодоступности и скорости всасывания по мере повышения дозы. Это более выражено при приеме натощак, чем при приеме во

время еды. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 до 40 %, за исключением дня проведения хирургической операции и следующего дня, когда изменчивость экспозиции высокая (70 %).

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

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

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями почками и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

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

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. Период полувыведения после внутривенного введения в дозе 1 мг составляет около 4,5 часа. После перорального приема элиминация ограничена скоростью всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов – у пожилых пациентов.

Особые группы пациентов

Пол

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено.

Пожилых возраст

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

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 %) (см. раздел 4.2.). Коррекция дозы препарата в зависимости от массы тела пациента не требуется.

Межэтнические различия

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

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

Данные по пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха у пациентов с печеночной 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 среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек наблюдалось увеличение площади под кривой концентрация-время ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина.

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

Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора 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 клиренсом креатинина < 15 мл/мин отсутствуют.

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

Не рекомендуется применять препарат Ривароксабан-ЭТ у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин.

Препарат Ривароксабан-ЭТ следует применять с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин (см. раздел 4.4.).

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов, получающих ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в день для профилактики ВТЭ, геометрическое среднее концентраций (90 % предиктивный интервал) через 2–4 часа и примерно через 24 часа после приема препарата (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям) составило 101 (7–273) мкг/л и 14 (4–51) мкг/л, соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели $E_{\max}$. Модель линейной регрессии лучше демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением протромбинового времени. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin исходное значение протромбинового времени составило около 13 секунд с наклоном линии около 3–4 сек/(100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов.

На исходный уровень фактора Ха и ПВ у пациентов оказывала влияние хирургическая операция, что приводило к разнице в наклоне линии концентрация-протромбиновое время между днем после операции и стабильным состоянием.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 101

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза 5 (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910)

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 15 (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910), макрогол, титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Измельченные таблетки

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан-ЭТ стабильна 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 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ или пленки ПВХ/ПВДХ и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 3 контурные ячейковые упаковки 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, и другие манипуляции с препаратом

Измельчение таблеток

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Эндокринные технологии»
119034, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Хамовники,
пер. Турчанинов, д. 6, стр. 2, помещ. 1/2
Тел.: +7 (495) 230-07-20
Адрес электронной почты: info@endotech-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Эндокринные технологии»
119034, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Хамовники,
пер. Турчанинов, д. 6, стр. 2, помещ. 1/2
Тел.: +7 (495) 230-07-20
Адрес электронной почты: info@endotech-pharm.ru

Республика Армения

ЗАО «Фарматек»
0064, г. Ереван, ул. Раффи, д. 111
Тел.: +374 010 741410, +374 94 250568
Адрес электронной почты: rima@pharmatech.am

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева д. 42, пав. 23, оф. 202
Тел.: +37529-55-12-510
Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева д. 42, пав. 23, оф. 202
Тел.: +7 (727) 269 54 59, +7 701 217 2457
Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева д. 42, пав. 23, оф. 202
Тел.: +996 555262680; +996 559 552 566
Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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