

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

Риваксан-НАН, 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: лактозы моногидрат – 31,5 мг (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 коричневого цвета с перламутровым блеском.

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

- профилактика венозной тромбэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава;
- профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у взрослых пациентов после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

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

Профилактика венозной тромбэмболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию на нижних конечностях

Рекомендованная доза ривароксабана составляет 10 мг 1 раз в сутки. Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза.

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

- 5 недель после большой операции на тазобедренном суставе;
- 2 недели после большой операции на коленном суставе.

В случае пропуска дозы пациенту следует принять Риваксан-НАН немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в сутки, как до пропуска дозы.

Профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА

Рекомендованная первоначальная доза препарата Риваксан-НАН составляет 15 мг* два раза в сутки в течение первых 3 недель (1 – 21 день) с последующим приемом препарата Риваксан-НАН в дозе 20 мг** один раз в сутки (22 день и далее) для длительной терапии и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Кратковременная терапия (минимум 3 месяца) должна быть рассмотрена у пациентов с ТГВ и ТЭЛА, спровоцированными большими обратимыми факторами риска (например, недавние большие оперативные вмешательства или травма). Более длительную терапию следует рассмотреть у пациентов со спровоцированными ТГВ или ТЭЛА, не связанными с

большими транзиторными факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА или наличием в анамнезе рецидива ТГВ или ТЭЛА.

При наличии показаний к длительной профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА (после лечения ТГВ или ТЭЛА в течение как минимум 6 месяцев) рекомендованная доза препарата Риваксан-НАН составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как наличие осложненных сопутствующих заболеваний или рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне продленной терапии препаратом Риваксан-НАН в профилактической дозе 10 мг один раз в сутки, следует рассмотреть прием препарата Риваксан-НАН в дозе 20 мг** один раз в сутки.

Продолжительность лечения и доза должны подбираться индивидуально – после тщательной оценки пользы лечения по отношению к риску возникновения кровотечения (см. раздел 4.4.).

Таблица 1. Режим дозирования ривароксабана при лечении и профилактике рецидивов ТГВ или ТЭЛА

	Длительность	Режим дозирования	Общая суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	С 1 по 21 дни	15 мг два раза в сутки	30 мг
	С 22 дня и далее	20 мг один раз в сутки	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг один раз в сутки или 20 мг один раз в сутки	10 мг или 20 мг

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

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

Прием пропущенных таблеток

Если прием очередной дозы пропущен при приеме дозы 15 мг два раза в сутки (1-21 дни лечения), пациент должен немедленно принять Риваксан-НАН для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 30 мг. Для этого можно принять одновременно 2 таблетки препарата Риваксан-НАН в дозе 15 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 15 мг 2 раза в сутки в соответствии с рекомендованным режимом.

В случае пропуска дозы при приеме препарата 1 раз в сутки пациенту следует немедленно принять Риваксан-НАН и на следующий день продолжить лечение приемом 1 раз в сутки в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее дозы.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Риваксан-НАН

У пациентов с целью лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактики повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии (ЛА) при МНО <2,5 лечение АВК следует прекратить и начать лечение препаратом Риваксан-НАН.

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

Переход с препарата Риваксан-НАН на антагонисты витамина К (АВК)

Существует возможность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с препарата Риваксан-НАН на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что ривароксабан может способствовать повышению МНО.

При переходе с препарата Риваксан-НАН на АВК, следует одновременно принимать АВК до тех пор, пока МНО не достигнет показателя $>2,0$. В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную дозу АВК с последующим назначением дозы АВК в зависимости от результатов определения показателя МНО. Во время приема препарата Риваксан-НАН и АВК, показатель МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы, но до начала приема следующей дозы препарата Риваксан-НАН.

После прекращения применения препарата Риваксан-НАН достоверное определение МНО можно проводить через 24 часа после приема последней дозы лекарственного препарата (см. разделы 4.5 и 5.2).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Риваксан-НАН

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата Риваксан-НАН следует начинать за 0-2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с препарата Риваксан-НАН на парентеральные антикоагулянты

Следует ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу препарата Риваксан-НАН.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Ограниченные клинические данные указывают на значительное повышение концентрации ривароксабана в плазме крови у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина [КК] 15-29 мл/мин). Поэтому у таких пациентов ривароксабан необходимо использовать с осторожностью. Применение препарата не рекомендовано у пациентов с КК <15 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

- При профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, подвергающихся протезированию тазобедренного или коленного сустава, не требуется коррекция дозы препарата Риваксан-НАН у пациентов с легким нарушением функции почек с клиренсом креатинина 50-80 мл/мин или умеренным нарушением функции почек с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин (см. раздел 5.2).
- При лечении ТГВ и ТЭЛА, а также профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА не требуется коррекция дозы препарата Риваксан-НАН у пациентов с легким нарушением функции почек с клиренсом креатинина 50-80 мл/мин (см. раздел 5.2).

При умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) пациенты должны принимать препарат Риваксан-НАН в дозе 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель. Затем рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в сутки. Снижение дозы с 20 мг один раз в сутки до 15 мг один раз в сутки следует рассматривать, когда оцениваемый риск кровотечения у пациента преобладает над риском повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация использования 15 мг один раз в сутки основана на фармакокинетическом моделировании и не изучалась в клинических условиях при данном состоянии (см. разделы 4.4, 5.1 и 5.2).

При рекомендованной ежедневной дозе препарата 10 мг 1 раз в сутки не требуется коррекция дозы препарата Риваксан-НАН.

Пациенты с нарушениями функции печени

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Масса тела

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

Пол

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

Детский возраст

Безопасность и эффективность применения ривароксабана в дозе 10 мг у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные для этой категории пациентов отсутствуют. Применение препарата Риваксан-НАН 10 мг не рекомендуется у детей до 18 лет.

Способ применения

Для перорального применения.

Таблетки дозировкой 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

Измельчение таблетки

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетки целиком, таблетку препарата Риваксан-НАН можно раздробить и смешать с водой или легкой пищей, такой как яблочное пюре, непосредственно перед применением и принимать перорально.

Раздробленную таблетку препарата Риваксан-НАН можно вводить через желудочный зонд. Перед применением препарата Риваксан-НАН следует подтвердить размещение зонда в желудке. Раздробленную таблетку следует вводить вместе с небольшим количеством воды через желудочный зонд, после чего его необходимо промыть водой (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Активное клинически значимое кровотечение;
- Патологическое изменение или состояние, связанное с повышенным риском массивного кровотечения. Таковые могут включать имеющуюся или недавно перенесенную желудочно-кишечную язву, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга;
- Сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран 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;
- Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, которая обуславливает клинически релевантный риск кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 5.2.);
- Беременность и период кормления грудью (см. раздел 4.6.);
- Тяжелая степень нарушения функции почек при КК <15 мл/мин (клинические данные о применении ривароксабана у пациентов данной категории отсутствуют).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В соответствии с общепринятыми правилами применения антикоагулянтов, клиническое наблюдение рекомендуется на протяжении всего периода лечения.

Риск кровотечения

Как и при применении других антикоагулянтов, пациенты, принимающие ривароксабан, должны тщательно наблюдаться для выявления признаков кровотечения. Риваксан-НАН рекомендуется использовать с осторожностью у пациентов с повышенным риском кровотечения. Применение ривароксабана должно быть прекращено при возникновении сильного кровотечения.

В клинических исследованиях установлено, что при длительном лечении ривароксабаном в стадии достижения максимального эффекта антитромботической терапии с применением одного или двух лекарственных препаратов чаще регистрировались кровотечения из слизистых оболочек (носовое кровотечение, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечений из мочеполовых путей) и анемия. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, считаются уместными лабораторные исследования гемоглобина/гематокрита для выявления скрытого кровотечения.

У определенных категорий пациентов, как указано ниже, наблюдается повышенный риск развития кровотечений. Эти пациенты должны быть тщательно проверены на наличие признаков и симптомов осложнений кровотечения и анемии после начала лечения (см. раздел 4.8). У пациентов, получающих ривароксабан для профилактики ВТЭ после плановой операции по замене тазобедренного или коленного сустава, это может быть сделано путем регулярного физического обследования пациентов, тщательного наблюдения за хирургическим дренированием раны и периодического определения уровня гемоглобина. Любое необъяснимое снижение гемоглобина или артериального давления должно приводить к поиску источника кровотечения.

Несмотря на то, что при лечении ривароксабаном регулярный контроль за действием лекарственного препарата не требуется, определение уровня ривароксабана с помощью откалиброванного количественного анализа анти-фактор Ха может оказаться полезным в исключительных ситуациях, когда информация об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинических решений, например, при передозировке и неотложном хирургическом вмешательстве (см. разделы 5.1 и 5.2).

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек ($КК < 30$ мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышена (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Ривароксабан должен использоваться с осторожностью у пациентов с $КК 15-29$ мл/мин. Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов с $КК < 15$ мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2). Ривароксабан следует с осторожностью применять у пациентов с умеренным нарушением функции почек ($КК 30-49$ мл/мин), получающих сопутствующую терапию, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме (см. раздел 4.5).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми средствами (например, кетоконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина. Таким образом, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно принимает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или СИОЗС и СИОЗСН. У пациентов с риском развития язвенного заболевания в желудочно-

кишечном тракте можно использовать соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5).

Прочие факторы риска развития кровотечения

Как и другие противотромботические средства, ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, таких как:

- врожденные или приобретенные нарушения свертывания
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия
- другие желудочно-кишечные заболевания без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечения (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
- сосудистая ретинопатия
- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.

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 образования тромбов у пациентов недавно перенесших чрезкатетерное протезирование аортального клапана. Эффективность и безопасность ривароксабана не изучалась у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, адекватность антикоагулянтной терапии в данной популяции пациентов при приеме препарата Риваксан-НАН. Не рекомендуется применение препарата Риваксан-НАН для указанных пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

Пациентам, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, с тромбозом в анамнезе, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан. Лечение пероральными антикоагулянтами прямого действия может быть связано с повышением частоты рецидивирующих тромботических явлений по сравнению с терапией антагонистами витамина К, в особенности у пациентов с тремя положительными результатами тестов антифосфолипидного синдрома (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину-1).

Оперативное вмешательство при переломе бедра

Эффективность и безопасность ривароксабана не изучалась в интервенционных клинических исследованиях у пациентов, перенесших операцию при переломе бедра.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, которым требуется тромболизис или легочная эмболектomia

Ривароксабан не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболизиса или легочной эмболектомии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана при данных клинических ситуациях не была установлена.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции, для пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбозомболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к продолжительному или постоянному параличу. Риск развития данных явлений может быть повышен в случае послеоперационного использования постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующего применения лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Риск также может быть увеличен при травматической или многократной эпидуральной либо спинальной пункции. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением с целью выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). В случае если отмечено неврологическое нарушение, следует незамедлительно провести постановку диагноза и начать лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную выгоду с учетом риска для пациентов, получающих антикоагулянты, или для пациентов, которым предполагается назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза. Клинический опыт применения ривароксабана в дозе 15 мг и 20 мг в таких ситуациях отсутствует.

Для снижения потенциального риска развития кровотечения, связанного с одновременным применением ривароксабана и проведением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое (см. раздел 5.2). Однако точное время для достижения достаточного уровня антикоагулянтного эффекта для каждого пациента неизвестно.

Для удаления эпидурального катетера с учетом основных фармакокинетических характеристик после последнего приема ривароксабана должно пройти время равное по крайней мере 2-кратному времени полувыведения, т.е. не менее 18 часов для молодых пациентов и 26 часов для пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.2).

Ривароксабан следует назначать не ранее, чем через 6 часов после извлечения катетера.

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

Рекомендации по дозированию до и после проведения инвазивных процедур и хирургического вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием ривароксабана следует прекратить, по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании клинической оценки, проведенной врачом. Если процедуру нельзя отложить, необходимо провести оценку повышенного риска кровотечения с учетом неотложности вмешательства.

Прием ривароксабана следует возобновить как можно раньше после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если по оценке лечащего врача позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Риск развития кровотечений может увеличиваться с возрастом (см. раздел 5.2).

Дерматологические реакции

О развитии серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, сообщалось во время постмаркетингового наблюдения на фоне применения ривароксабана (см. раздел 4.8). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску этих реакций в начале курса лечения: начало реакции возникает в большинстве случаев в течение первых недель лечения. Следует прекратить применение ривароксабана при первом появлении серьезной кожной сыпи (например, распространяющейся, интенсивной и/или с образованием

волдырей) или любых других признаков гиперчувствительности в сочетании с поражениями слизистой оболочки.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Одновременное применение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг один раз в день) или ритонавиром (600 мг дважды в день) приводило к 2,6 / 2,5-кратному увеличению средней равновесной AUC и 1,7 / 1,6-кратному увеличению средней C_{max} ривароксабана, со значительным усилением фармакодинамических эффектов, что может приводить к повышению риска кровотечения. Поэтому применение ривароксабана не рекомендовано у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми средствами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти лекарственные препараты являются мощными ингибиторами CYP3A4 и одновременно P-гликопротеина (P-gp) (см. раздел 4.4). Активные вещества, угнетающие только один из путей элиминации ривароксабана, опосредованный или CYP3A4, или P-gp, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрации ривароксабана в плазме крови. Например, кларитромицин (500 мг дважды в день), который считается мощным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором P-gp, приводил к 1,5-кратному увеличению среднего значения AUC ривароксабана и 1,4-кратному увеличению его C_{max} . Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое. (Для пациентов с нарушением функции почек: см. раздел 4.4).

Эритромицин (500 мг три раза в день), который умеренно ингибирует CYP3A4 и P-gp, приводил к 1,8-кратному увеличению среднего значения AUC и C_{max} ривароксабана. Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое.

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести при применении эритромицина (500 мг три раза в день) отмечали 1,8-кратное увеличение среднего значения AUC и 1,6-кратное увеличение C_{max} ривароксабана по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с умеренным нарушением функции почек на фоне приема эритромицина наблюдали увеличение среднего значения AUC ривароксабана в 2 раза и повышение C_{max} ривароксабана в 1,6 раза по сравнению с пациентами без нарушений функции почек. Влияние эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг один раз в день), который считается умеренным ингибитором CYP3A4, приводил к 1,4-кратному увеличению среднего значения AUC ривароксабана и 1,3-кратному увеличению средней C_{max} . Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое. (Для пациентов с нарушением функции почек: см. раздел 4.4).

Учитывая имеющиеся ограниченные клинические данные по дронедазону, следует избегать его совместного применения с ривароксабаном.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными эффектами в отношении проб на свертывание крови (протромбиновое время (ПВ), АЧТВ). Эноксапарин не оказывал влияние на фармакокинетику ривароксабана.

Учитывая повышенный риск кровотечений, следует соблюдать осторожность пациентам, которые одновременно получают другие антикоагулянты (см. разделы 4.3 и 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) / ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

При совместном приеме ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий выявлено не было.

Клопидогрел (ударная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз 75 мг) не продемонстрировал фармакокинетического взаимодействия с ривароксабаном в дозе 15 мг, но в подгруппе пациентов обнаружено релевантное увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

Необходимо соблюдать осторожность пациентам, которые одновременно получают НПВП (в том числе ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку эти лекарственные препараты обычно повышают риск развития кровотечений (см. раздел 4.4).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) / селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)

Как и в случае других антикоагулянтов, может существовать вероятность того, что у пациентов существует повышенный риск развития кровотечения в случае одновременного использования с СИОЗС или СИОЗСН из-за воздействия на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения наблюдались более высокая частота развития большого или небольшого клинически значимого кровотечения.

Варфарин

При переводе пациентов с 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) ПВ/МНО (Неопластин) увеличивалось больше, чем при простой суммации 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) было аддитивным.

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

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

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Применение ривароксабана совместно с мощным индуктором CYP3A4 рифампицином приводило приблизительно к 50%-му снижению среднего значения AUC ривароксабана при одновременном снижении его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или Зверобоем продырявленным

(*Hypericum perforatum*)) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного назначения ривароксабана с мощными индукторами CYP3A4, кроме случаев, когда обеспечено тщательное наблюдение за пациентом с целью выявления признаков и симптомов тромбоза.

Другие виды сопутствующей терапии

При совместном приеме ривароксабана и мидазолама (субстрат CYP3A4), дигоксина (субстрат P-gp), аторвастатина (субстрат CYP3A4 и P-gp) или омепразола (ингибитор протонного насоса) клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует какие-либо основные изоформы CYP, такие как CYP3A4.

Влияние на лабораторные показатели

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма. Вследствие потенциальной репродуктивной токсичности, возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

Ривароксабан у женщин детородного возраста должен применяться только на фоне эффективных методов контрацепции.

Кормление грудью

Данные о безопасности и эффективности применения ривароксабана для лечения женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан противопоказан к применению в период кормления грудью (см. раздел 4.3). Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении лечения.

Фертильность

Специальные исследования ривароксабана у людей для оценки влияния на фертильность не проводились. В исследовании у самцов и самок крыс влияния на фертильность не наблюдалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Ривароксабан обладает минимальным влиянием на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Сообщалось о случаях головокружения (часто) или обморочного состояния (нечасто) (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 оценивали в тринадцати основных исследованиях III фазы (см. Таблицу 2).

Суммарно 69608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы, а также 488 пациентов детского возраста в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы

принимали ривароксабан.

Таблица 2. 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), тромбоза 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	
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 тромбозной 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	31 месяц

		кислотой	с
		клопидогрелом или тиклопидином	
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или 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 часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получающих ривароксабан, являлись кровотечения (см. разделы 4.4 и «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже). Наиболее часто регистрируемыми 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 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, возникавших у детей и взрослых при использовании ривароксабана, приведена в таблице ниже с разделением по системно-органным классам и по частоте. Частота встречаемости определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), 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 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 увеличение 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				
Артериальная гипотензия, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Эпистаксис (носовое кровотечение), кровохаркание			Эозинофильная пневмония	
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-	Сухость во рту			

кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор ^А , диарея, рвота ^А .				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение уровня трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^А , повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) ^А в крови	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), 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 ^А	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцы		Компартмент-синдром вследствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию ^В), почечная недостаточность (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)				Почечная недостаточность/острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для развития гипоперфузии
Общие нарушения и реакции в месте введения				

Лихорадка (повышение температуры) ^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				
Кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), кровоподтек, выделение секрета из раны ^А		Сосудистая псевдо-аневризма ^С		

А: регистрировались при профилактике венозной тромбозии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования коленного или тазобедренного сустава;

В: регистрировались при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов как очень частые у женщин <55 лет;

С: регистрировались как нечастые при профилактике внезапной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) (после проведения чрескожных вмешательств).

* Применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям в отдельных исследованиях III фазы. На основании анализа данных 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 Риваксан-НАН может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любой ткани или органа, что может привести к постгемморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) будут различаться в зависимости от местоположения и степени или масштаба кровотечения и/или анемии (см. «Лечение кровотечений» в разделе 4.9). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых (т.е. носовое кровотечение, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечения из мочеполовых путей) и анемия наблюдались чаще при длительной терапии ривароксабаном, по сравнению с терапией антагонистом витамина К. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, считаются уместными лабораторные исследования гемоглобина/гематокрита. Риск кровотечений может быть повышен в определенных группах пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или сопутствующим лечением, влияющим на

гемостаз (см. «Риск кровотечения» в разделе 4.4). Возможно усиление и/или увеличение продолжительности менструального кровотечения.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью или необъяснимым отеком, диспноэ и необъяснимым шоком. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдались симптомы ишемии сердца, такие как боль в груди или стенокардия.

При применении ривароксана отмечались известные осложнения тяжелого кровотечения, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Соответственно, возможность кровотечения следует учитывать при оценке состояния у любого пациента, получающего антикоагулянты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

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

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

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

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

Телефоны: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Телефоны горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств: (+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 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, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Департамент фармаконадзора и мониторинга и безопасности, эффективности и качества
медицинских изделий
Телефон: +7 (7172) 78-98-28, +7 (7172) 235-135
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-я Линия, 25
Телефон: +996 (312) 21-92-78
Электронная почта: vigilance@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме до 1,960 мг ривароксабана. В случае передозировки следует внимательно наблюдать за пациентом для выявления кровотечений или других нежелательных реакций (см. подраздел «Лечение кровотечений»). В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его экспозиции в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

Лечение

Существует специфический реверсивный агент (андексанет альфа), противодействующий фармакодинамическому эффекту ривароксабана (см. общую характеристику препарата андексанет альфа).

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

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата Риваксан-НАН следует отложить или при необходимости отменить лечение данным лекарственным препаратом. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 часов. Лечение должно быть индивидуальным, в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, 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, могут быть назначены специфические прокоагулянтные средства обратимого действия, такие как концентрат протромбинового комплекса (PCC), концентрат активированного протромбинового комплекса (APCC) или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен.

Следует рассмотреть вопрос о повторном применении рекомбинантного фактора VIIa и коррекции его дозы в зависимости от эффективности лечения кровотечения. В случае развития массивных кровотечений следует рассмотреть вопрос о консультации с экспертом по коагуляции.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияние на противосвертывающую активность ривароксабана. Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует таковой для аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт использования системного гемостатического средства десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические препараты. 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 наблюдалось дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Исследования на человеке показали наличие дозозависимого угнетения активности Ха фактора. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время (ПВ) и близко коррелирует с концентрациями в плазме ($r=0,98$), если для анализа используется набор Neoplastin®. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Показания прибора следует снимать в секундах, поскольку международное нормализованное отношение (МНО) откалибровано и валидировано только для кумаринов и не может применяться для других антикоагулянтов. У пациентов, которым проводятся крупные ортопедические операции, 5/95-перцентили для протромбина (Neoplastin®) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. во время достижения максимального эффекта) варьируют от 13 до 25 секунд.

В клиническом фармакологическом исследовании реверсии фармакодинамики ривароксабана среди здоровых взрослых субъектов ($n=22$), оценивались эффекты единичных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса (КПК), 3-факторного КПК (Факторы II, IX и X) и 4-факторного КПК (Факторы II, VII, IX и X). 3-факторный КПК снизил средние ПВ значения Neoplastin® приблизительно на 1,0 секунду в течение 30 минут, по сравнению с приблизительно 3,5 секундами, наблюдаемыми в случае 4-факторного КПК. Для сравнения, 3-факторный КПК оказал более значительное и более быстрое общее воздействие на обращение изменений в эндогенной генерации тромбина, чем 4-факторный КПК (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-фактора Ха (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 рандомизированном, открытом, многоцентровом клиническом исследовании, с ослеплением, у пациентов с тромбозом в анамнезе, диагностированным антифосфолипидным синдромом и с высоким риском тромбоэмболических осложнений (три положительных результата теста на антифосфолипидный синдром: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину-1), оценивались конечные точки ривароксабана в сравнении с варфарином. После регистрации у 120 пациентов в группе ривароксабана превышения тромбоэмболических осложнений, исследование было преждевременно прекращено. Средний период наблюдения составил 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу, принимающих ривароксабан в дозе 20 мг (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина (КК) <50 мл/мин), 61 пациент был включен в группу, принимающих варфарин (МНО 2,0-3,0). Тромбоэмболические осложнения развились у 12% пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (четыре ишемических инсульта и три инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, не было зарегистрировано тромбоэмболических осложнений. Большое кровотечение произошло у четырех пациентов (7%) в группе ривароксабана и у двух пациентов (3%) в группе варфарина.

Пациенты детского возраста

Европейское агентство по контролю за лекарственными средствами отменило обязательство на предоставление результатов исследований профилактики тромбоэмболических событий лекарственными препаратами, содержащими ривароксабан, у всех групп пациентов детского возраста (см. раздел 4.2 для получения информации о применении у пациентов детского возраста).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ривароксабан быстро всасывается; максимальные концентрации ($C_{\max}$) достигаются через 2-4 часа после приема таблетки.

Ривароксабан при приеме внутрь всасывается почти полностью, биодоступность таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг при пероральном приеме высокая (80-100%) независимо от приема пищи. Прием пищи не влияет на AUC и $C_{\max}$ ривароксабана, принятого в дозе 2,5 мг и 10 мг. Таблетки ривароксабана дозировкой 2,5 мг и 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна при приеме в дозах до 15 мг один раз в сутки. 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 изменчивостью; индивидуальная изменчивость (коэффициент вариации) 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 препарата в желудочно-кишечном тракте. Сообщается о снижении AUC и $C_{\max}$ на 29% и 56%, соответственно, по сравнению с таблетками, когда гранулы ривароксабана высвобождаются в проксимальных отделах тонкой кишки. Экспозиция препарата еще более снижается, когда ривароксабан высвобождается в дистальных отделах тонкой кишки или в восходящей кишке. Следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, поскольку это может привести к снижению всасывания и, соответственно экспозиции ривароксабана.

Биодоступность (AUC и C_{max}) была сопоставима для 20 мг ривароксабана, введенного перорально в виде раздробленной таблетки, смешанной с яблочным пюре, или разбавленного в воде и введенного через желудочный зонд, после чего следовал прием жидкой пищи, по сравнению с цельной таблеткой. С учетом предсказуемого, дозозависимого фармакокинетического профиля 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 которой является сывороточный альбумин. Объем распределения – умеренный, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация и элиминация

Приблизительно 2/3 от принятой дозы ривароксабана подвергается метаболической деградации и в дальнейшем в равных частях выводится с мочой и калом. 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 за счет 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-gr (P-гликопротеин) и Bcrp (белок устойчивости к раку молочной железы). Неизмененный ривароксабан является наиболее значимым 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 дозы 1 мг составляет около 4,5 часов. 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.

Пожилкой возраст

У пациентов пожилого возраста 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 сниженного (кажущегося) общего и почечного клиренса. Коррекция дозы не требуется.

Различная масса тела

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрации 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 наблюдались.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации 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 и нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя АUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Несвязанная АUC увеличивалась в 2,6 раза. У таких пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, подобно пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести. Данные по пациентам с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести было выражено в 2,6 раза сильнее, чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести были более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем (ПВ).

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, которые связаны с коагулопатией, приводящей к клинически релевантному риску кровотечений, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

Отмечалось повышение экспозиции ривароксабана, которое коррелировало со снижением функции почек, которую определяли по клиренсу креатинина (КК). У пациентов с легким (КК 80-50 мл/мин.), умеренным (КК 30-49 мл/мин.) или тяжелым (КК 15-29 мл/мин.) нарушением функции почек наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (АUC), соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза, по сравнению со здоровыми добровольцами; при соответствующем увеличении ПВ в 1,3, 2,2 и 2,4 раза. Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК <15 мл/мин отсутствуют. В связи со значительным связыванием с белками плазмы считается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа.

Не рекомендуется назначать ривароксабан пациентам с КК <15 мл/мин. Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с КК 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.

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и несколькими конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, протромбиновое время, АЧТВ, HepTest) оценивалось после приема широкого диапазона доз (от 5 до 30 мг два раза в сутки). 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 РТ 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 субъектов.

Детский возраст

Безопасность и эффективность у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные не демонстрируют особую опасность для человека с учетом результатов традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности однократной дозы, фототоксичности, генотоксичности, возможной канцерогенности и репродуктивной токсичности.

Эффекты, наблюдаемые в исследованиях токсичности при введении повторных доз, в основном были обусловлены повышенной фармакодинамической активностью ривароксабана. Наблюдалось увеличение концентрации IgG и IgA в плазме у крыс при клинически значимых уровнях воздействия.

Не обнаружено влияния на фертильность у мужских и женских особей крыс. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность, связанную с фармакологическим действием ривароксабана (например, обусловленные геморрагическими осложнениями). При клинически значимых концентрациях в плазме наблюдались эмбриональная токсичность (постимплантационная гибель плодов, задержка/ прогрессирование оссификации, множественные очаги в печени светлого цвета), и увеличение частоты врожденных пороков, а также плацентарные изменения. В исследовании на крысах при наблюдении за ними до и после рождения обнаружено снижение жизнеспособности потомства от самок, получавших токсичные дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Микрокристаллическая целлюлоза

Гидроксипропилметилцеллюлоза

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Натрия стеарила фумарат

Лактозы моногидрат

Пленочная оболочка:

Гидроксипропилметилцеллюлоза

Макрогол 4000

Калия алюминия силикат (E555)

Железа оксид красный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка) для защиты от влаги при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14, 15 или 25 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или двухслойной пленки (ПВХ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. 7 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, или 2 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, или 4 контурные ячейковые упаковки по 25 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Измельчение таблетки

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Риваксан-НАН может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре, непосредственно перед приемом внутрь (см. раздел 5.2.).

Таблетка препарата Риваксан-НАН может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды и введена через назогастральную трубку или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо смыть остатки препарата со стенок трубки водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать приема 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.

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Адрес: г. Минск, 220141, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь.
тел./факс 8(017) 268-63-64

Российская Федерация

Контактное лицо на территории Российской Федерации по фармаконадзору:

Крашенинников Анатолий Евгеньевич

Российская Федерация, 105005, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр.2, этаж 9, офис 923
тел.: 8 (800) 777-86-04, +7 (495) 799-21-86

Электронная почта: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь: ЛП-№000998-РГ-BY

Российская Федерация: ЛП-№(000998)-(ГП-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

В Республике Беларусь 29.06.2022 г.

В Российской Федерации 10.04.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Риваксан-НАН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (<http://www.eec.eaeunion.org/>).