

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

Ривароксабан Реневал, 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 (в виде моногидрата) (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-желтого до желтого цвета. Допускается шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Ривароксабан Реневал показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях;
- профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоземболии 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*

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 ВТЭ, 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.

### Пропущенная доза

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

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

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

Для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированными большими обратимыми факторами риска (т.е. предшествующее большое хирургическое вмешательство или травма), необходимо рассмотреть короткий курс лечения (не менее 3 месяцев). 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 Реневал составляет 10 мг 1 раз в сутки. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, например, пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или пациентам, у которых развился рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне длительного приема препарата Ривароксабан Реневал в дозе 10 мг 1 раз в сутки, необходимо назначить препарата Ривароксабан Реневал в дозе 20 мг\*\* 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения и выбор дозы определяются индивидуально после тщательной оценки пользы лечения и риска кровотечения (см. таблицу 1 и раздел 4.4.).

**Таблица 1. Режим приема препарата Ривароксабан Реневал**

|                                               | Период                                           | Схема приема                                  | Суммарная суточная доза |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|
| Лечение и профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА | С 1 по 21 день                                   | 15 мг* 2 раза в сутки                         | 30 мг                   |
|                                               | Начиная с 22 дня                                 | 20 мг** 1 раз в сутки                         | 20 мг                   |
| Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА             | После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА | 10 мг 1 раз в сутки или 20 мг** 1 раз в сутки | 10 мг или 20 мг         |

\* при необходимости приема препарата в дозе 15 мг следует принимать препарат Ривароксабан Реневал, выпускаемый в соответствующей дозировке.

\*\* при необходимости приема препарата в дозе 20 мг следует принимать препарат Ривароксабан Реневал, выпускаемый в соответствующей дозировке.

#### Пропущенная доза

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг 2 раза в сутки (дни 1–21), пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан Реневал для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, можно принять 2 таблетки препарата Ривароксабан Реневал в дозировке 15 мг в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата в дозе 15 мг 2 раза в сутки в соответствии с рекомендованным режимом.

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 1 раз в сутки, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан Реневал 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.

#### *Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Ривароксабан Реневал*

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

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

#### *Переход с препарата Ривароксабан Реневал на АВК*

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

Пациентам, переходящим с препарата Ривароксабан Реневал на АВК, следует одновременно принимать оба препарата, пока МНО не достигнет  $\geq 2,0$ . В течение первых двух дней переходного периода АВК необходимо принимать в стандартной начальной дозе; последующая доза АВК определяется в зависимости от величины МНО. В период одновременного приема препарата Ривароксабан Реневал и АВК МНО должно

определяться не ранее чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Ривароксабан Реневал. После прекращения приема препарата Ривароксабан Реневал значение МНО может быть достоверно определено не ранее чем через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы 4.5. и 5.2.).

#### *Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан Реневал*

У пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начать прием препарата Ривароксабан Реневал 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 (НФГ)).

#### *Переход с препарата Ривароксабан Реневал на парентеральные антикоагулянты*

Следует отменить препарат Ривароксабан Реневал и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в то время, когда нужно было принимать следующую дозу препарата Ривароксабан Реневал.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.). Риск кровотечения увеличивается с возрастом (см. раздел 4.4.).

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентрации ривароксабана в плазме крови у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 мл/мин). Поэтому у данной категории пациентов препарат Ривароксабан Реневал следует принимать с осторожностью. Прием препарата у пациентов с клиренсом креатинина  $< 15$  мл/мин не рекомендуется (см. разделы 4.4. и 5.2.).

- При назначении препарата Ривароксабан Реневал с целью профилактики ВТЭ взрослым пациентам, подвергающимся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях, с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или средней степени (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).
- При назначении препарата Ривароксабан Реневал с целью лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациентам с нарушением функции почек средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) или тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует принимать препарат Ривароксабан Реневал в дозе 15 мг 2 раза в сутки на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата составит 20 мг 1 раз в сутки, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг 1 раз в сутки, если риск развития кровотечения у пациента выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по приему препарата Ривароксабан Реневал в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и в клинических исследованиях не изучались (см. разделы 4.4. и 5.2.). Если рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в сутки, коррекции дозы не требуется.

*Примечание:* информация о приеме препарата Ривароксабан Реневал в дозе 10 мг 1 раз в сутки у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента и имеющих нарушение функции почек средней степени (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), размещена в Общей характеристике лекарственного препарата Ривароксабан Реневал 15/20 мг.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### *Масса тела*

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

#### *Пол*

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

#### Дети

Безопасность и эффективность препарата Ривароксабан Реневал у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

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

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

#### 4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- клинически значимое активное кровотечение;
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавно полученная травма головного или спинного мозга, недавно перенесенная операция на головном, спинном мозге или глазах, недавно перенесенное внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезная патология сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, 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 применения НФГ 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

На протяжении всего периода лечения рекомендуется проводить клиническое наблюдение в соответствии с клинической практикой применения антикоагулянтов.

##### Риск кровотечения

Как и при приеме других антикоагулянтов, пациенты, принимающие препарат Ривароксабан Реневал, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата Ривароксабан Реневал должен быть прекращен (см. раздел 4.9.).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно, кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, включая патологическое вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительной терапии ривароксабаном по сравнению

с терапией АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения, когда применимо.

Некоторые подгруппы пациентов, указанные ниже, подвержены повышенному риску кровотечения. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением после начала лечения для выявления признаков и симптомов кровотечения и анемии (см. раздел 4.8.). У пациентов, получающих препарат Ривароксабан Реневал для профилактики ВТЭ после большой ортопедической операции, такое наблюдение можно осуществлять 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 рутинного мониторинга его экспозиции. Тем не менее, измерение концентрации ривароксабана с помощью калиброванного теста для количественного определения анти-Ха активности может оказаться полезным в исключительных случаях, когда информация об экспозиции ривароксабана может быть использована при принятии клинически значимых решений, например, в случае передозировки и экстренного хирургического вмешательства (см. разделы 5.1. и 5.2.).

#### Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может быть значимо повышена (в среднем в 1,6 раза), что может увеличить риск кровотечения. Препарат Ривароксабан Реневал следует принимать с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин. Прием препарата Ривароксабан Реневал у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин не рекомендуется (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Препарат Ривароксабан Реневал следует с осторожностью принимать у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут увеличить концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел 4.5.).

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Прием препарата Ривароксабан Реневал не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующую системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами изофермента



СУР3А4 и Р-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых величин (в среднем в 2,6 раза), 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), ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

Пациентам с риском язвообразования в ЖКТ может быть назначена соответствующая профилактическая терапия (см. раздел 4.5.).

#### Другие факторы риска кровотечений

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

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания ЖКТ без активного изъязвления, которые потенциально могут осложниться кровотечением (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

#### Пациенты с онкологическими заболеваниями

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

#### Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует принимать для профилактики тромбозов у пациентов, которые недавно перенесли транскатетерную замену аортального клапана. Эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, данные, подтверждающие, что прием ривароксабана



обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов, отсутствуют. Прием препарата Ривароксабан Реневал у таких пациентов не рекомендуется.

#### Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Прием пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая ривароксабан, у пациентов с тромбозами в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, не рекомендуется. 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 АВК.

#### Оперативные вмешательства при переломе проксимальных отделов бедренной кости

Прием ривароксабана при оперативных вмешательствах по поводу перелома проксимальных отделов бедренной кости в интервенционных клинических исследованиях для оценки эффективности и безопасности не изучалось. 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 ТЭЛА и пациенты, которым требуется проведение тромболизиса или тромбэктомии

Препарат Ривароксабан Реневал не рекомендуется в качестве альтернативы НФГ у пациентов с гемодинамически нестабильной ТЭЛА, которые гемодинамически нестабильны или могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии из легочной артерии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана в этих клинических ситуациях не установлены.

#### Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При выполнении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты для профилактики тромбозэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу. Риск этих событий может повышаться при установке постоянного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для

выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При выявлении неврологических расстройств необходимы срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или пациентам, которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов.

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

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 прием ривароксабана следует отложить на 24 часа.

#### Рекомендации по приему препарата до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Ривароксабан Реневал 10 мг следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании клинической оценки врача. Если процедуру отложить нельзя, следует оценить повышенный риск кровотечения в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства прием препарата Ривароксабан Реневал следует возобновить, как только это будет возможно, если позволит клиническая ситуация и будет достигнут адекватный гемостаз, что определяется лечащим врачом (см. раздел 5.2.).

#### Пациенты пожилого возраста

С возрастом риск кровотечений может увеличиваться (см. разделы 4.2. и 5.2.).

#### Кожные реакции

В ходе пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях развития серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), на фоне приема ривароксабана (см. раздел 4.8.). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску этих реакций на ранних этапах лечения:

реакция в большинстве случаев развивается в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании пузырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистых оболочек, терапию ривароксабаном следует прекратить.

#### Вспомогательные вещества

##### *Лактоза*

Препарат Ривароксабан Реневал содержит лактозу (в виде моногидрата). 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 изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки) или ритонавира (600 мг 2 раза в сутки) приводило к повышению средней площади под кривой «концентрация – время» (AUC) ривароксабана в 2,6/2,5 раза и увеличению средней максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) ривароксабана в 1,7/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамического действия, что может привести к увеличению риска кровотечения. В связи с этим препарат Ривароксабан Реневал не рекомендуется принимать у пациентов, получающих сопутствующую системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти действующие вещества являются мощными ингибиторами и CYP3A4, и Р-гликопротеина (см. раздел 4.4.).

Действующие вещества, которые сильно ингибируют только один из путей выведения ривароксабана, либо CYP3A4, либо Р-гликопротеин, вероятно, будут повышать его концентрацию в плазме крови в меньшей степени. Например, кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), который считается мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и умеренным ингибитором Р-гликопротеина, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,5 раза, а  $C_{max}$  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 сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-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 сутки) приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,8 раза, а  $C_{max}$  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, а  $C_{max}$  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 сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза, а средней  $C_{max}$  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.)).

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

#### Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект в отношении анти-Ха активности, без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертывания (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, однако в этой подгруппе пациентов наблюдалось значимое увеличение

времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или рецепторов GPIIb/IIIa.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении ривароксабана с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, 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 численное увеличение 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 при простой суммации 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) было аддитивным.

При необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияния варфарин, можно использовать определение анти-Ха активности, протромбиназо-индуцированное время свертывания (PiCT) и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все лабораторные показатели (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и ЭПТ) отражают только влияние ривароксабана.

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты варфарина во время переходного периода, можно использовать значение МНО при остаточной концентрации ( $C_{остат}$ ) ривароксабана (через 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку в данный момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

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, фенobarбиталом или препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови. Следовательно, одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 следует избегать, за исключением случаев, когда проводится тщательное наблюдение для выявления признаков и симптомов тромбоза.

### Прочая сопутствующая терапия

Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоламом (субстратом изофермента CYP3A4), дигоксином (субстратом P-гликопротеина), аторвастатином (субстратом изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина) или омепразолом (ингибитором протонной помпы) не наблюдалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует ни одну из основных изоформ цитохрома P450, например, CYP3A4.

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

### Влияние на лабораторные показатели

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

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

### Беременность

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

### Лактация

Безопасность и эффективность ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что

ривароксабан выделяется с грудным молоком. Поэтому прием препарата Ривароксабан Реневал в период грудного вскармливания противопоказан (см. раздел 4.3.). Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене терапии.

#### Фертильность

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

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

Препарат Ривароксабан Реневал оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Были зарегистрированы такие нежелательные реакции, как обморок (частота: нечасто) и головокружение (частота: часто) (см. раздел 4.8.). Пациенты с подобными нежелательными реакциями не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в тринадцати основных исследованиях III фазы (см. таблицу 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. Количество пациентов, участвовавших в исследованиях, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы с участием взрослых пациентов и детей**

| Показание к применению                                                                                                          | Количество пациентов* | Суммарная суточная доза | Максимальная продолжительность лечения |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------------------------|
| Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1–4) | 6097                  | 10 мг                   | 39 дней                                |
| Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)                                | 3997                  | 10 мг                   | 39 дней                                |



| Показание к применению                                                                                                                                                 | Количество пациентов* | Суммарная суточная доза                                                                                                                                                                                                             | Максимальная продолжительность лечения |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Лечение ТГВ и ТЭЛА, а также профилактика их рецидивов (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)                                                                               | 6790                  | День 1–21: 30 мг<br>Начиная с 22 дня: 20 мг<br>После минимум 6 месяцев терапии: 10 или 20 мг                                                                                                                                        | 21 месяц                               |
| Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (EINSTEIN Junior, III фаза) | 329                   | Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики их рецидивов | 12 месяцев                             |
| Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (ROCKET-AF, J-ROCKET)                                 | 7750                  | 20 мг                                                                                                                                                                                                                               | 41 месяц                               |
| Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС (ATLAS ACS TIMI 51)                                                                                     | 10 225                | 5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином                                                                                          | 31 месяц                               |
| Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА (COMPASS, VOYAGER PAD)                                                                              | 18 244                | 5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или 10 мг в монотерапии                                                                                                                                                              | 47 месяцев                             |
|                                                                                                                                                                        | 3256**                | 5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой                                                                                                                                                                                      | 42 месяца                              |
| Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с недавно перенесенным эмболическим инсультом                                                              | 3562                  | 15 мг 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                 | 24 месяца                              |

| Показание к применению                                                                                                                                                                                                             | Количество пациентов* | Суммарная суточная доза                                                                           | Максимальная продолжительность лечения |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| с неустановленным источником тромбоза (NAVIGATE ESUS)                                                                                                                                                                              |                       |                                                                                                   |                                        |
| Профилактика случаев клинически выраженной ВТЭ и летальных исходов, связанных с ВТЭ, в течение 45 дней после выписки из больницы у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, с высоким риском ВТЭ (MARINER)        | 5982                  | 10 (или 7,5) мг 1 раз в сутки                                                                     | 45 дней                                |
| Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтвержденной ИБС после эпизода декомпенсации сердечной недостаточности (COMMANDER HF)                                           | 2499                  | 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг                            | 42 месяца (или > 1260 дней)            |
| Снижение комбинированной частоты ТГВ, ТЭЛА и смерти в результате ВТЭ у взрослых пациентов с различными типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI)                                                                                  | 405                   | 10 мг 1 раз в сутки                                                                               | 6,9 месяца (или 207 дней)              |
| Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан, по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана для улучшения клинических исходов (GALILEO) | 801                   | 10 мг 1 раз в сутки + низкая доза ацетилсалициловой кислоты/последние 90 дней 10 мг в монотерапии | 24 месяца (или 720 дней)               |

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

\*\* Из исследования VOYAGER PAD.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ривароксабан, были кровотечения (см. «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже, раздел 4.4., таблицу 3). Наиболее часто регистрировались носовые (4,5 %) и желудочно-кишечные кровотечения (3,8 %).

**Таблица 3. Частота кровотечений\* и анемии у пациентов, получавших лечение ривароксабаном, в завершенных клинических исследованиях III фазы с участием взрослых пациентов и детей**

| Показание к применению                                                                                                                                                                                                      | Любое кровотечение         | Анемия                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1–4)                                                                                             | 6,8 % пациентов            | 5,9 % пациентов                |
| Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)                                                                                                                            | 12,6 % пациентов           | 2,1 % пациентов                |
| Лечение ТГВ, ТЭЛА, а также профилактика их рецидивов (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)                                                                                                                                     | 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 (EINSTEIN Junior, III фаза)                                                      | 39,5 % пациентов           | 4,6 % пациентов                |
| Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (ROCKET-AF, J-ROCKET)                                                                                      | 28 на 100 пациенто-лет     | 2,5 на 100 пациенто-лет        |
| Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС (ATLAS ACS TIMI 51)                                                                                                                                          | 22 на 100 пациенто-лет     | 1,4 на 100 пациенто-лет        |
| Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или 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 ****# |
| Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с недавно перенесенным эмболическим инсультом с неустановленным источником тромбоэмболии (NAVIGATE ESUS)                                                        | 12,4 % пациентов           | 0,3 % пациентов*               |
| Профилактика случаев клинически выраженной ВТЭ и летальных исходов, связанных с ВТЭ, в течение 45 дней после выписки из больницы у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, с высоким риском ВТЭ (MARINER) | 3,0 % пациентов            | < 0,1 % пациентов              |
| Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтвержденной ИБС после эпизода декомпенсации сердечной недостаточности (COMMANDER HF)                                    | 11,5 % пациентов           | 1,4 % пациентов                |

| Показание к применению                                                                                                                                                                                                             | Любое кровотечение | Анемия           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|
| Снижение комбинированной частоты ТГВ, ТЭЛА и смерти в результате ВТЭ у взрослых пациентов с различными типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI)                                                                                  | 23,2 % пациентов   | 14,1 % пациентов |
| Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан, по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана для улучшения клинических исходов (GALILEO) | 25,6 % пациентов   | 2,4 % пациентов  |

\* Во всех клинических исследованиях ривароксабана данные обо всех случаях кровотечений собираются, регистрируются и оцениваются экспертами.

\*\* В исследовании COMPASS частота анемии низкая, поскольку применялся выборочный подход к сбору данных о нежелательных явлениях.

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

# Из исследования VOYAGER PAD.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, зарегистрированных у взрослых и детей при применении ривароксабана, приведена в таблице 4 ниже с разделением по системно-органным классам (согласно MedDRA) и по частоте. Частота определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), 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\* и у детей в двух клинических исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы**

| Часто                                                     | Нечасто                                                                               | Редко | Очень редко | Частота неизвестна |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|--------------------|
| <b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b> |                                                                                       |       |             |                    |
| Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)  | Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов) <sup>A</sup> , тромбоцитопения |       |             |                    |
| <b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>              |                                                                                       |       |             |                    |
|                                                           | Аллергическая                                                                         |       | Анафилакти- |                    |

| Часто                                                                                                                                                                                       | Нечасто                                                                       | Редко              | Очень редко                                  | Частота неизвестна |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                             | реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек |                    | ческие реакции, включая анафилактический шок |                    |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>                                                                                                                                                 |                                                                               |                    |                                              |                    |
| Головокружение, головная боль                                                                                                                                                               | Внутричерепное и внутричерепное кровоизлияние, обморок                        |                    |                                              |                    |
| <b>Нарушения со стороны органа зрения</b>                                                                                                                                                   |                                                                               |                    |                                              |                    |
| Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)                                                                                                                                  |                                                                               |                    |                                              |                    |
| <b>Нарушения со стороны сердца</b>                                                                                                                                                          |                                                                               |                    |                                              |                    |
|                                                                                                                                                                                             | Тахикардия                                                                    |                    |                                              |                    |
| <b>Нарушения со стороны сосудов</b>                                                                                                                                                         |                                                                               |                    |                                              |                    |
| Артериальная гипотензия, гематома                                                                                                                                                           |                                                                               |                    |                                              |                    |
| <b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>                                                                                                       |                                                                               |                    |                                              |                    |
| Носовое кровотечение, кровохарканье                                                                                                                                                         |                                                                               |                    |                                              |                    |
| <b>Желудочно-кишечные нарушения</b>                                                                                                                                                         |                                                                               |                    |                                              |                    |
| Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области ЖКТ и в животе, диспепсия, тошнота, запор <sup>A</sup> , диарея, рвота <sup>A</sup> | Сухость во рту                                                                |                    |                                              |                    |
| <b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>                                                                                                                                   |                                                                               |                    |                                              |                    |
| Повышение активности                                                                                                                                                                        | Нарушение функции печени,                                                     | Желтуха, повышение |                                              |                    |

| Часто                                                                                                                                                                                              | Нечасто                                                                                                                                                     | Редко                                                                                                                                                                                 | Очень редко                                                                 | Частота неизвестна                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| трансаминаз                                                                                                                                                                                        | повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы <sup>A</sup> , повышение активности гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ) <sup>A</sup> | концентрации конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение) |                                                                             |                                                                                                                                     |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                       |                                                                             |                                                                                                                                     |
| Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния                                                                                | Крапивница                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                       | Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром |                                                                                                                                     |
| <b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</b>                                                                                                                             |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                       |                                                                             |                                                                                                                                     |
| Боль в конечностях <sup>A</sup>                                                                                                                                                                    | Гемартроз                                                                                                                                                   | Кровоизлияние в мышцу                                                                                                                                                                 |                                                                             | Компартмент-синдром вследствие кровотечения                                                                                         |
| <b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>                                                                                                                                            |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                       |                                                                             |                                                                                                                                     |
| Кровотечение из мочеполовых путей (включая гематурию и меноррагию <sup>B</sup> ), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови) |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                       |                                                                             | Почечная недостаточность/острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для того, чтобы вызвать гипоперфузию |

| Часто                                                                                                                               | Нечасто                                                                                                                                            | Редко                                   | Очень редко | Частота неизвестна |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------|--------------------|
| <b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>                                                                                   |                                                                                                                                                    |                                         |             |                    |
| Лихорадка <sup>A</sup> , периферические отеки, снижение общей физической силы и энергии (включая слабость и астению)                | Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)                                                                                                | Локальный отек <sup>A</sup>             |             |                    |
| <b>Лабораторные и инструментальные данные</b>                                                                                       |                                                                                                                                                    |                                         |             |                    |
|                                                                                                                                     | Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) <sup>A</sup> , повышение активности липазы <sup>A</sup> , повышение активности амилазы <sup>A</sup> |                                         |             |                    |
| <b>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</b>                                                                                   |                                                                                                                                                    |                                         |             |                    |
| Кровотечение после процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны <sup>A</sup> |                                                                                                                                                    | Сосудистая псевдоаневризма <sup>C</sup> |             |                    |

A: наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава.

B: наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидивов как очень частые у женщин моложе 55 лет.

C: наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у пациентов после ОКС (после ЧКВ).

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



#### Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, прием препарата Ривароксабан Реневал может сопровождаться повышением риска скрытого или явного кровотечения из любых тканей или органов, которое может привести к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая летальный исход) будут варьировать в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9. «Остановка кровотечения»).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно, кровотечения из носа, десен, ЖКТ, мочеполовой системы, включая патологическое вагинальное или усиленное менструальное кровотечения) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном, чем при терапии АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения в случаях, когда применимо. Риск 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. «Риск кровотечения»). Менструальное кровотечение может быть более обильным и/или продолжительным.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью или необъяснимыми отеками, одышкой и необъяснимым шоком. В некоторых случаях вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в грудной клетке и стенокардия.

При применении ривароксабана регистрировались такие известные осложнения тяжелых кровотечений, как синдром повышенного субфасциального давления (компартмент-синдром) и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, необходимо учитывать возможность кровотечения.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых

подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

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

#### **4.9. Передозировка**

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента для выявления кровотечений или других нежелательных реакций (см. раздел 4.9. «Остановка кровотечения»). В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего увеличения средней концентрации ривароксабана в плазме крови при применении в дозах, превышающих терапевтические, равных 50 мг или выше.

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

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

#### **Остановка кровотечения**

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием ривароксабана следует отложить или при необходимости отменить лечение данным препаратом. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) ривароксабана составляет приблизительно 5–13 часов (см. раздел 5.2.). Лечение должно быть индивидуальным, с учетом тяжести и локализации кровотечения. При необходимости проводят соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при сильном носовом кровотечении), хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечения, 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 ингибитора фактора Ха (андексанет альфа), который блокирует фармакодинамический эффект ривароксабана, или специфические прокоагулянтные препараты, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa. Однако в настоящее время опыт применения данных 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 оказывают влияния на антикоагулянтную активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата 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. Ингибирование фактора Ха прерывает внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, ингибируя образование тромбина и формирование тромба. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II), а также не продемонстрировал влияния на тромбоциты.

#### Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на ПВ, которое хорошо коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови ( $r = 0,98$ ), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться.

Следует измерять ПВ в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано

только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

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

У пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-перцентили для ПВ (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 ТГВ и ТЭЛА, 5/95-перцентили для ПВ (Neoplastin) через 2–4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд при приеме 15 мг два раза в сутки и от 15 до 30 секунд при приеме 20 мг один раз в сутки.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат НерТест; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование (например, при передозировке препарата или в случае необходимости экстренного хирургического вмешательства), концентрацию ривароксабана можно измерить с помощью калиброванного количественного теста на анти-Ха активность (например, STA – Liquid Anti-Ха производства «Диагностика Стаго САС», Франция, или аналогичный) (см. разделы 4.4. и 5.2.).

#### Клиническая эффективность и безопасность

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

В двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях фазы III (программа RECORD) приняли участие более 9500 пациентов (7050 пациентов после тотального протезирования тазобедренного сустава и 2531 пациент после тотального протезирования коленного сустава).

Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки, прием которого начинался не ранее чем через 6 часов после операции, сравнивали с эноксапарин 40 мг 1 раз в сутки, прием которого начинался за 12 часов до операции.

По результатам всех трех исследований фазы III применение ривароксабана значительно снижало частоту любой ВТЭ и значимой ВТЭ (проксимальный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода, летальный исход вследствие ВТЭ). Более того, во всех трех исследованиях частота развития клинически выраженной ВТЭ (клинически выраженный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода, летальный исход вследствие ВТЭ) у пациентов, принимавших ривароксабан, была ниже, чем у пациентов, получавших эноксапарин. Частота большого кровотечения у пациентов, получавших ривароксабан в дозе 10 мг или эноксапарин в дозе 40 мг, была сопоставима.

В дополнение к программе клинических исследований III фазы RECORD было проведено пострегистрационное неинтервенционное открытое когортное исследование (XAMOS) с участием 17 413 пациентов, перенесших большое ортопедическое оперативное вмешательство на тазобедренном или коленном суставе, в котором ривароксабан сравнивался с другими препаратами, применяемыми для профилактики тромбозов (стандартной терапии), в условиях реальной клинической практики.

Полученные в этом исследовании результаты согласуются с результатами опорных рандомизированных исследований.

#### *Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА*

В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) приняли участие более 12 800 пациентов. Общая продолжительность лечения по всем исследованиям достигала 21 месяца.

В исследовании Einstein DVT у 3449 пациентов с острым ТГВ оценивали лечение ТГВ и профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА (пациентов с клинически выраженной ТЭЛА исключали из данного исследования). Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от решения исследователя. В течение первых 3 недель лечения острого ТГВ пациенты принимали ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки, затем переходили на прием ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

В исследовании Einstein PE у 4832 пациентов с острой ТЭЛА оценивали лечение ТЭЛА и профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от решения исследователя. В течение первых 3 недель лечения острой ТЭЛА пациенты принимали ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки, затем переходили на прием ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

В исследованиях Einstein DVT и Einstein PE в качестве терапии сравнения применяли

эноксапарин в течение не менее 5 дней в комбинации с антагонистом витамина К до тех пор, пока ПВ/МНО не достигало целевого значения ( $\geq 2,0$ ). Лечение продолжали антагонистом витамина К с коррекцией дозы, чтобы поддерживать ПВ/МНО в пределах целевого диапазона, от 2,0 до 3,0.

В исследовании Einstein Extension у 1197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА оценивали профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла дополнительно 6 или 12 месяцев у пациентов, которые завершили 6–12 месяцев лечения ВТЭ, в зависимости от решения исследователя. Ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки сравнивали с плацебо.

В исследованиях Einstein DVT, PE и Extension первичной конечной точкой эффективности был клинически выраженный рецидив ВТЭ (совокупность рецидива ТГВ и ТЭЛА с летальным исходом или без него). Вторичной конечной точкой эффективности была совокупность рецидива ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и общей смертности.

В исследовании Einstein Choice у 3396 пациентов с подтвержденным клинически выраженным ТГВ и/или ТЭЛА, завершивших 6–12 месяцев антикоагулянтной терапии, оценивали эффективность профилактики ТЭЛА с летальным исходом и рецидивов клинически выраженного ТГВ или ТЭЛА без летального исхода. Пациенты с показаниями к длительной терапии антикоагулянтами исключались из исследования. Продолжительность лечения составляла до 12 месяцев в зависимости от даты рандомизации пациента (медиана: 351 день). Ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки и в дозе 10 мг 1 раз в сутки сравнивали с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 раз в сутки. Первичной конечной точкой эффективности был клинически выраженный рецидив ВТЭ (совокупность рецидива ТГВ и ТЭЛА с летальным исходом или без него).

В исследовании Einstein DVT ривароксабан обладал не меньшей эффективностью, чем эноксапарин/АВК, в отношении первичной конечной точки эффективности ( $p < 0,0001$ ). Частота первичной (большое и клинически значимое небольшое кровотечение) и вторичной (большое кровотечение) конечной точки безопасности в обеих группах лечения была сопоставима.

В исследовании Einstein PE ривароксабан обладал не меньшей эффективностью, чем эноксапарин/АВК, в отношении первичной конечной точки эффективности ( $p = 0,0026$ ). Частота первичной конечной точки безопасности (большое и клинически значимое небольшое кровотечение) были немного ниже в группе ривароксабана (10,3 % (249/2412)), чем в группе эноксапарина/АВК (11,4 % (274/2405)). Частота вторичной конечной точки безопасности (большое кровотечение) была ниже в группе ривароксабана (1,1 % (26/2412)), чем в группе эноксапарина/АВК (2,2 % (52/2405)) с отношением рисков 0,493



(95 % ДИ: 0,308–0,789).

В исследовании Einstein Extension ривароксабан превосходил плацебо в отношении первичной и вторичной конечных точек эффективности. У пациентов в группе ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки наблюдалась статистически незначимое численное увеличение частоты событий первичной конечной точки безопасности (большое кровотечение) по сравнению с плацебо. Частота событий вторичной конечной точки безопасности (большое и клинически значимое небольшое кровотечение) была выше в группе ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки, чем в группе плацебо.

В исследовании Einstein Choice ривароксабан как в дозе 20 мг, так и в дозе 10 мг превосходил ацетилсалициловую кислоту 100 мг в отношении первичной конечной точки эффективности. Частота первичной конечной точки безопасности (большое кровотечение) у пациентов, получавших ривароксабан в дозах 20 мг и 10 мг 1 раз в сутки, и у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту 100 мг, была сопоставима.

В дополнение к программе клинических исследований III фазы EINSTEIN было проведено проспективное неинтервенционное открытое когортное исследование (XALIA) с централизованной оценкой исходов, включавших рецидив ВТЭ, большие кровотечения и летальный исход. Для оценки безопасности при длительном применении ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией в исследование были включены 5142 пациента с острым ТГВ. Частота больших кровотечений, рецидивов ВТЭ и общая смертность при применении ривароксабана составляли 0,7 %, 1,4 % и 0,5 % соответственно. Наблюдались различия в исходных характеристиках пациентов, включая возраст, наличие онкологических заболеваний и наличие почечной недостаточности. Для коррекции обнаруженных исходных различий применили предварительно заданный стратифицированный анализ с коэффициентом склонности, однако остаточное искажение могло повлиять на результаты. Скорректированная величина отношения рисков больших кровотечений, рецидивов ВТЭ и общей смертности при применении ривароксабана по сравнению с препаратами стандартной терапии составила 0,77 (95 % ДИ 0,40–1,50), 0,91 (95 % ДИ 0,54–1,54) и 0,51 (95 % ДИ 0,24–1,07) соответственно. Эти результаты согласуются с установленным профилем безопасности по данному показанию к применению.

#### *Влияние на скорректированный интервал QT*

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

#### *Пациенты с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом высокого риска*

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом



исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе и с высоким риском 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. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. В группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин) было рандомизировано 59 пациентов, в группу варфарина (МНО 2,0–3,0) – 61 пациент. 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;  $C_{\max}$  достигается через 2–4 часа после приема таблетки. При приеме ривароксабана внутрь в виде таблеток в дозировках 2,5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью и характеризуется высокой биодоступностью (80–100 %) независимо от приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на AUC или  $C_{\max}$  ривароксабана в дозах 2,5 мг и 10 мг. Таблетки ривароксабана в дозировке 2,5 мг и 10 мг можно принимать как вместе с пищей, так и натощак.

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг 1 раз в сутки. При более высоких дозах для ривароксабана характерна абсорбция, ограниченная растворением, уменьшение биодоступности и снижение скорости абсорбции при повышении дозы. Это более выражено при приеме натощак, чем при приеме во время еды. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью в диапазоне (вариационный коэффициент) от 30 до 40 %, за исключением дня проведения хирургической операции и следующего дня, когда изменчивость экспозиции высокая (70 %).

Всасывание ривароксабана зависит от места его высвобождения в ЖКТ. Снижение AUC и  $C_{\max}$  на 29 % и 56 % соответственно наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки по сравнению с приемом целой таблетки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой

кишки или восходящую ободочную кишку. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может привести к снижению всасывания и, соответственно, экспозиции ривароксабана.

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

#### Распределение

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

#### Биотрансформация и элиминация

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от полученной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 полученной дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом за счет активной почечной секреции. Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными путями биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и BCRP (белка устойчивости рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является наиболее значимым соединением в плазме крови человека, основные или активные циркулирующие метаболиты не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом.  $T_{1/2}$  после внутривенного введения в дозе 1 мг составляет около 4,5 часа. После приема внутрь элиминация ограничена скоростью всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы крови конечный  $T_{1/2}$  составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

#### Почечная недостаточность

Увеличение экспозиции ривароксабана коррелировало со снижением функции почек,

что оценивалось по клиренсу креатинина. У пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин), средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) наблюдалось увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) в 1,4, 1,5 и 1,6 раза соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени общее подавление активности фактора Ха увеличивалось соответственно в 1,5, 1,9 и 2,0 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ также удлинялось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин отсутствуют. Принимать препарат у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин не рекомендуется. При приеме препарата у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4.).

Предполагается, что ривароксабан не подвергается диализу в связи с высоким связыванием с белками плазмы.

#### Печеночная недостаточность

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

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC несвязанного препарата увеличилась в 2,6 раза. У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести. Данные о применении у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено в 2,6 раза сильнее, чем у здоровых добровольцев; величина ПВ также возрастала в 2,1 раза. Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров между концентрацией и ПВ.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими

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

#### Лица пожилого возраста

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

#### Особые группы пациентов

##### *Пол*

У мужчин и женщин клинически значимых различий в фармакокинетике и фармакодинамике не выявлено.

##### *Масса тела*

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг или более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различие составляет менее 25 %). Коррекции дозы не требуется.

##### *Межэтнические различия*

Клинически значимых различий в фармакокинетике и фармакодинамике ривароксабана у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдалось.

#### Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов, получающих ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки для профилактики ВТЭ, среднее геометрическое 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 конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, ПВ, АЧТВ и результат НерТест) оценивалось при приеме ривароксабана в широком диапазоне доз (5–30 мг 2 раза в сутки).

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом показана с использованием модели  $E_{\max}$ . Для ПВ модель линейной регрессии в целом лучше описывает данные. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения ПВ. При использовании набора

Neoplastin исходное значение ПВ составило около 13 секунд с наклоном линии около 3–4 секунд (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых добровольцев. На исходный уровень фактора Ха и ПВ у пациентов оказывала влияние хирургическая операция, что приводило к разнице в наклоне линии концентрация – ПВ между днем после операции и стабильным состоянием.

#### Дети

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

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

##### Вспомогательные вещества

Целлюлоза микрокристаллическая;

лактозы моногидрат;

кроскармеллоза натрия (E468);

повидон К 30;

магния стеарат;

натрия лаурилсульфат.

##### Состав оболочки

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (E464);

титана диоксид (E171);

макрогол (полиэтиленгликоль) (E1521);

краситель хинолиновый желтый (E104)

или готовое пленочное покрытие идентичного состава.

#### **6.2. Несовместимость**

Измельченные таблетки препарата Ривароксабан Реневал стабильны в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

#### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре ниже 30 °С.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10, 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 2, 4, 6 контурных ячейковых

упаковок по 15 таблеток с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

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

##### Измельчение таблеток

Таблетки препарата Ривароксабан Реневал могут быть измельчены, суспендированы в 50 мл воды и введены через назогастральный или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо промыть зонд водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После введения измельченной таблетки ривароксабана 10 мг незамедлительный прием энтерального питания не требуется.

#### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»  
633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.  
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

##### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»  
630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.  
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.  
e-mail: [pretenzii@pfk-obnovlenie.ru](mailto:pretenzii@pfk-obnovlenie.ru)

#### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(005870)-(РГ-RU)

#### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации: 21.06.2024

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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