

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

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

2 КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка содержит 2,5 мг ривароксабана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, на одной стороне выдавлена надпись «RX», на другой – «1»

4 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Риваксаб 2,5 мг показан к применению у взрослых:

- Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тииенопиридинами - клопидогрелом или тиклопидином.
- Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой.

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

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

Острый коронарный синдром (ОКС)

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

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

Проводимое лечение должно регулярно оцениваться с точки зрения соблюдения баланса между риском развития ишемических событий и риском кровотечения. Решение о продлении лечения свыше 12 месяцев должно быть принято индивидуально для каждого пациента, поскольку опыт применения препарата вплоть до 24 месяцев ограничен.

Лечение препаратом Риваксаб 2,5 мг следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лечение препаратом Риваксаб 2,5 мг следует начинать минимум через 24 часа после госпитализации. Прием препарата Риваксаб 2,5 мг следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) или заболевание ЗПА

Пациентам, принимающим по 1 таблетке препарата Риваксаб 2,5 мг два раза в день, также необходимо принимать суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг.

Лечение препаратом Риваксаб 2,5 мг должно быть долгосрочным при условии, что получаемая польза перевешивает имеющиеся риски.

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

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

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

Прием одновременно с антитромбоцитарной терапией

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

- недавно перенесших ОКС, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином (см. раздел 4.1), и

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

Пропущенная доза

Если доза пропущена, пациент должен продолжить прием препарата Риваксаб 2,5 мг в обычной дозе, то есть в следующий запланированный в соответствии с рекомендациями прием. Не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Риваксаб

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

Переход с препарата Риваксаб на антагонисты витамина К (АВК)

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

Пациентам, переходящим с препарата Риваксаб на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока значение МНО не составит $\geq 2,0$. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Во время одновременного применения препарата Риваксаб и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Риваксаб. После прекращения применения препарата Риваксаб значение МНО может быть достоверно определено не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы (см. раздел 4.5 и 5.2).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Риваксаб

У пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начинать применение препарата Риваксаб за 0-2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с препарата Риваксаб на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин). Вследствие этого для этой категории пациентов препарат Риваксаб следует применять с осторожностью. Применение препарата не рекомендовано у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. раздел 4.5 и 5.2).

У пациентов с нарушением функции почек легкой (КлКр 50-80 мл/мин) или средней (КлКр 30-49 мл/мин) степени тяжести не требуется коррекции дозы (см. раздел 4.3).

Коррекции дозы не требуется, если препарат Риваксаб применяется у пациентов с нарушением функции почек легкой (КлКр 50-80 мл/мин) или средней (КлКр 30-49 мл/мин) степени тяжести (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

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

Масса тела

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

Пол

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Этническая принадлежность

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

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения ривароксабана в дозировке 2,5 мг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. В связи с этим препарат Риваксаб 2,5 мг не рекомендуется применять у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Риваксаб предназначен для перорального применения.

Таблетки можно принимать независимо от приема пищи (см. разделы 4.5 и 5.2).

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

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

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривароксабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Клинически значимое активное кровотечение.
- Повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения. Например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга.
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, далтепарин натрия и др.), производными гепарина (фондапаринукс натрия и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатран этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2) или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или катетера (см. раздел 4.5).
- Лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) (см. раздел 4.4).
- Применение в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ИБС или ЗПА, ранее перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также в течение первого месяца после любого инсульта (см. раздел 4.4).
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая цирроз печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 5.2).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

У пациентов с высоким риском ишемических событий с ИБС или ЗПА эффективность и безопасность ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с АСК.

У пациентов после недавней процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА эффективность и безопасность ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантным средством ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и краткосрочной терапией клопидогрелом. При необходимости, двойная антитромбоцитарная терапия с клопидогрелом должна быть краткосрочной; следует избегать длительной двойной антитромбоцитарной терапии.

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

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

Риск кровотечения

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

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо.

Несколько подгрупп пациентов, указанные ниже, имеют повышенный риск кровотечения. В связи с этим, при применении ривароксабана в комбинации с двойной

антитромбоцитарной терапией у пациентов с известным повышенным риском кровотечений, данный риск должен быть соотнесен с пользой от предотвращения атеротромботических событий. Также необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8). При любом необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга его экспозиции. Тем не менее, измерение концентрации 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 или экстренного хирургического вмешательства (см. разделы 5.1 и 5.2).

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КлКр <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Препарат Риваксаб должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15-29 мл/мин. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2).

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

Одновременное применение других лекарственных средств

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений (см. раздел 4.5).

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам с риском язвообразования в желудочно-кишечном тракте может быть назначено

соответствующее профилактическое лечение (см. разделы 4.5).

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

Другие факторы повышенного риска развития кровотечений

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

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

Риваксаб следует использовать с осторожностью у пациентов с ОКС и ИБС/ЗПА:

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

Пациенты со злокачественным заболеваниями

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

Пациенты с протезированным клапаном сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Безопасность и

эффективность применения ривароксабана не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение ривароксабана обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Лечение таких пациентов препаратом Риваксаб не рекомендуется.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

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

Пациенты с предшествующим инсультом и/или ТИА

Пациенты с ОКС

Ривароксабан в дозе 2,5 мг противопоказан для лечения пациентов с ОКС, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе (см. раздел 4.3). Было проведено исследование лишь нескольких пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, но полученные ограниченные данные по эффективности демонстрируют отсутствие клинической выгоды от лечения у таких пациентов.

Пациенты с ИБС/ЗПА

Пациенты с ИБС или ЗПА с наличием в анамнезе геморрагического или лакунарного инсульта, или у которых наблюдался ишемический нелакунарный инсульт в течение предшествующего месяца, не изучались (см. раздел 4.3). Пациенты после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА с предшествующим инсультом или ТИА не изучались. У этих пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, следует избегать лечения препаратом Риваксаб 2,5 мг.

Спинальная/эпидуральная анестезия или спинномозговая пункция

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

Риск этих событий может повышаться при послеоперационном применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами,

влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов.

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

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый (см. разделы 5.1, 5.2). Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

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

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

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

Прием ривароксабана следует возобновить, как только это будет возможно, после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз, что определяется лечащим врачом (см. разделы 5.1 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Риск кровотечения может увеличиваться с повышением возраста (см. раздел 5.2).

Кожные реакции

При проведении пострегистрационных наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, на фоне применения ривароксабана (см. раздел 4.8). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску возникновения этих реакций на ранних этапах лечения: начало реакции в большинстве случаев происходит в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию ривароксабаном.

Вспомогательные вещества

Препарат Риваксаб содержит лактозы моногидрат.

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

Препарат Риваксаб содержит натрий.

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)

Одновременное применение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг один раз в сутки) или ритонавиром (600 мг два раза в сутки) приводило к увеличению среднего показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2,6 раза или 2,7 раза соответственно и увеличению средней максимальной концентрации (C_{max}) ривароксабана в плазме крови в 1,7 раза или 1,6 раза соответственно, со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата, что может повышать риск развития кровотечения. Поэтому ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти препараты являются мощными ингибиторами, и изофермента CYP3A4, и P-gp (см. раздел 4.4).

Другие активные вещества, угнетающие хотя бы один из путей элиминации ривароксабана, опосредованный или изоферментом CYP3A4, или P-gp, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Кларитромицин (500 мг два раза в сутки), который считается мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и умеренным ингибитором P-gp, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и увеличению его средней C_{max} в плазме крови в 1,4 раза. Вероятно, его взаимодействие с кларитромицином будет клинически не значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек - см. раздел 4.4).

Эритромицин (500 мг три раза в сутки), который умеренно ингибирует изофермент CYP3A4 и P-gp, приводил к увеличению средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Вероятно, что взаимодействие с эритромицином будет клинически не значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2,0 раз и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным вследствие нарушения функции почек (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг один раз в сутки), который считается умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению средней C_{max} в 1,3 раза. Вероятно, что взаимодействие с флуконазолом будет клинически не значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек - см. раздел 4.4).

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект, связанный с подавляющим влиянием на активность анти-фактора Ха без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не влияет на фармакокинетику ривароксабана. В связи с повышением риска развития кровотечения следует соблюдать

осторожность, если пациенты одновременно получают другие антикоагулянты (см. разделы 4.3 и 4.4).

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

Клинически значимого увеличения показателя времени одновременного приема ривароксабана (15 мг) и 500 мг напроксена не отмечалось.

Однако у некоторых пациентов может наблюдаться более выраженный фармакодинамический ответ.

Не отмечались клинически значимые фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия при приеме ривароксабана одновременно с 500 мг АСК.

Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг) не продемонстрировал фармакокинетического взаимодействия с ривароксабаном (15 мг), однако отмечалось существенное увеличение показателя времени кровотечения в подгруппе пациентов, которое не коррелировало со степенью агрегации тромбоцитов, количеством рецепторов к Р-селектину или GPIIb/IIIa.

Следует соблюдать осторожность, если пациенты одновременно применяют НПВП (в том числе АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку данные лекарственные препараты, как правило повышают риск развития кровотечения (см. раздел 4.4).

СИОЗС/СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата Риваксаб с СИОЗС и СИОЗСН, поскольку применение этих препаратов повышает риск кровотечения. Результаты клинических исследований продемонстрировали численное повышение больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при совместном применении этих препаратов.

Варфарин

Переход пациентов с терапии АВК - варфарином (МНО = от 2,0 до 3,0) на терапию ривароксабаном (20 мг) или с терапии ривароксабаном (20 мг) на терапию варфарином (МНО = от 2,0 до 3,0) увеличивались показатели протромбинового времени/МНО (Неопластин) больше, чем при простой суммации эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-фактора Ха, протромбиназо-индуцированное время свертывания и НерТест®. Начиная с 4 дня после

прекращения применения варфарина все лабораторные показатели (в том числе протромбиновое время, 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 C_{trough} ривароксабана (через 24 часа после приема первой дозы ривароксабана), так как в данный момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение ривароксабана с мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-гр рифампицином приводило к уменьшению AUC ривароксабана в среднем приблизительно на 50 % с параллельным снижением его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом или препаратами Зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения ривароксабана с мощными индукторами CYP3A4, если только пациент не находится под тщательным медицинским наблюдением на предмет выявления симптомов тромбоза.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Не отмечалось клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении ривароксабана с мидазолом (субстрат изофермента CYP3A4), дигоксином (субстрат P-гр), аторвастатином (субстрат изофермента CYP3A4 и P-гр) либо омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует основные изоформы цитохрома (например, изофермент CYP3A4) и не индуцирует их.

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

Лабораторные параметры

Учитывая механизм действия, ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ, НерТест®) (см. раздел 5.1).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не

установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность, связанную с фармакологическим действием ривароксабана (например, обусловленные геморрагическими осложнениями). При клинически значимых концентрациях в плазме наблюдалась эмбриофетальная токсичность (постимплантационная гибель плодов, задержка/прогрессирование оссификации, множественные очаги в печени светлого цвета), и увеличение частоты врожденных пороков, а также плацентарные изменения. В исследовании на крысах при наблюдении за ними до и после рождения обнаружено снижение жизнеспособности потомства от самок, получавших токсичные дозы.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

Лактация

Сведения о проникновении ривароксабана в грудное молоко человека отсутствуют. Данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении ривароксабана в грудное молоко. Препарат Риваксаб противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3). Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Риваксаб.

Фертильность

Специфических исследований ривароксабана по оценке фертильности у человека не проводили. Исследования показали, что ривароксабан не оказывает влияния на мужскую и женскую фертильность у крыс.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Риваксаб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. При применении ривароксабана отмечались такие нежелательные реакции как обморок (с частотой: нечасто) и головокружение (с частотой: часто) (см. раздел 4.8). Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Суммарно 69608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы и 488 детей в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы принимали ривароксабан.

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

Показание к применению	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	3 997	10 мг	39 дней
Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов	6 790	День 1 – 21: 30 мг День 22 и далее: 20 мг После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до 18 лет после начала стандартной антикоагулянтной терапии	329	Доза с поправкой на массу тела для достижения экспозиции, аналогичной той, которая наблюдается у взрослых, получавших лечение от ТГВ ривароксабаном в дозе 20 мг один раз в сутки.	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.	7 750	20 мг	41 месяц

Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС.	10 225	5 мг или 10 мг 31 месяц	соответственно, совместно с АСК или АСК с клопидогрелом или тиклопидином
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС/ЗПА	18 244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или 10 мг в монотерапии	47 месяцев
	3 562**	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой	42 месяца

* Пациенты получили, как минимум, одну дозу ривароксабана.

** Из исследования VOYAGER PAD.

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

Таблица 2. Частота развития кровотечений* и анемии у пациентов, получавших ривароксабан, в завершённых исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов

Показание к применению	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6,8 %	5,9 %
Профилактика венозной тромбоэмболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	12,6 %	2,1 %
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА	23 %	1,6 %
Лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у новорождённых и детей в возрасте до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	39,5 %	4,6 %
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	28 на 100 пациенто-лет	2,5 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	22 на 100 пациенто-лет	1,4 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС/ЗПА	6,7 на 100 пациенто-лет	0,15 на 100 пациенто-лет**

	8,38 на 100	0,74 на 100
	пациенто-лет [#]	пациенто-лет*** [#]

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

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

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

- Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Частота встречаемости определяется как:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100 - < 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$),

редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$),

очень редко ($< 1/10000$),

частота неизвестна (невозможно оценить на основании доступных данных).

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

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение числа тромбоцитов) ^A , тромбоцитопения	-	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы				
-	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и	-	Анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок	-

	аллергический отек			
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутричерепное и внутричерепное кровоизлияние, обморок	-	-	-
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)	-	-	-	-
Нарушения со стороны сердца				
-	Тахикардия	-	-	-
Нарушения со стороны сосудов				
Снижение артериального давления, гематома	-	-	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье	-	-	Эозинофильная пневмония	-
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A	Сухость во рту	-	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз в	Нарушение функции печени,	Желтуха, повышение концентрации	-	-

плазме крови	повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^A , повышение активности гамма-глутамилтранс феразы (ГТТ) ^A	конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности аланинаминотранс феразы (АЛТ) или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярно е повреждение)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализован ного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожное и подкожное кровоизлияние	Крапивница	-	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
Боль в конечностях ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу	-	Компартмент-синдром вследствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из уrogenитально го тракта (включая гематурию и меноррагию ^B), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)	-	-	-	Почечная недостаточность/ острая почечная недостаточность как следствие кровотечения, достаточного, чтобы вызвать гипоперфузию
Общие расстройства и нарушения в месте введения				

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

А - наблюдалось при профилактике ВГЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава;

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

С - наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у пациентов после ОКС (после чрескожного коронарного вмешательства);

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых

тканей и органов, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая летальный исход) будут варьировать в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9 «Лечение кровотечения»). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо. Риск развития кровотечений может увеличиваться у определенных групп пациентов, например, у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4 «Риск кровотечений»). Менструальное кровотечение может быть более обильным и/или продолжительным.

Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или необъяснимого шока. В некоторых случаях вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди или стенокардия.

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

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Z00T6E5, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

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

Единый call-center: +7 (717) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

4.9 Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций (см. рубрику «Лечение кровотечений»). В связи с ограниченным всасыванием препарата ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего повышения средней экспозиции препарата в плазме крови при применении сверхтерапевтических доз ривароксабана, равных 50 мг и выше.

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

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

Лечение кровотечений

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

или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический антидот фактора Ха (андексанет альфа), который блокирует фармакодинамический эффект ривароксабана, или специфический прокоагулянтный препарат, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен. Данные рекомендации также основаны на ограниченных доклинических данных. Возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и титрование дозы следует рассматривать в зависимости от снижения активности кровотечения. В зависимости от местной доступности, в случае большого кровотечения следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по коагуляции (см. раздел 5.1).

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

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

Ривароксабан - высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Ингибирование фактора Ха нарушает внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, подавляя образование тромбина и формирование тромбов. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II), и воздействия на тромбоциты выявлено не было.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на изменение протромбинового

времени, которое тесно коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови (коэффициент корреляции 0,98), если для анализа используется набор Неопластин. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО валидировано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

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

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана.

В период лечения препаратом Риваксаб проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Ха (см. раздел 5.2).

Особые группы пациентов

Влияние на скорректированный интервал QT

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

Клиническая эффективность и безопасность

Острый коронарный синдром (ОКС)

Клиническая программа исследований ривароксабана была разработана в целях демонстрации эффективности ривароксабана в отношении профилактики смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта у пациентов с недавно перенесенным ОКС (инфаркт миокарда с повышением сегмента ST

[STEMI], инфаркт миокарда без повышения сегмента ST [NSTEMI] или нестабильная стенокардия [НС]). В базовом двойном слепом исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 15526 пациентов были рандомизированы по принципу 1:1:1 в одну из трех групп лечения: ривароксабан 2,5 мг перорально два раза в день, 5 мг перорально два раза в день или плацебо два раза в день совместно с АСК или совместно с АСК плюс тиенопиридин (клопидогрел или тиклопидин). Для пациентов с ОКС в возрасте до 55 лет требовалось наличие сахарного диабета или предшествующего ИМ. Среднее время лечения составило 13 месяцев, а общая продолжительность лечения - около 3 лет. 93,2% пациентов получали АСК совместно с тиенопиридином, и 6,8% - только АСК. Среди пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, 98,8% получали клопидогрел, 0,9% получали тиклопидин и 0,3% получали прасугрел. Пациенты получали первую дозу препарата ривароксабан как минимум в течение 24 часов и до 7 дней (в среднем 4,7 дня) после госпитализации, но как можно скорее после стабилизации ОКС, включая процедуры реваскуляризации, и после прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии.

Оба режима приема ривароксабана по 2,5 мг два раза в день и по 5 мг два раза в день были эффективны для дальнейшего снижения частоты случаев СС заболеваний на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии. Режим приема ривароксабана по 2,5 мг два раза в день приводил к снижению смертности, также в связи с тем, что более низкие дозы ривароксабана характеризуются более низким риском кровотечения. Для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с недавно перенесенным ОКС с повышением кардиоспецифических биомаркеров рекомендуется применять ривароксабан 2,5 мг два раза в день совместно с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин.

По сравнению с плацебо ривароксабан значительно снижал первичную комбинированную конечную точку, включавшую смерть по причине СС патологии, ИМ или инсульта. Польза терапии, обусловленная снижением смертности по причине СС патологии и ИМ, появлялась на ранней стадии и сохранялась в течение всего периода лечения (см. Таблицу 4 и Рисунок 1). Кроме того, значительно снижалась первая вторичная конечная точка (смертность от всех причин, ИМ или инсульта). Дополнительный ретроспективный анализ показал номинально значимое снижение частоты случаев тромбоза стента по сравнению с плацебо (см. Таблицу 4). Частота осложнений в отношении основной оценки безопасности (большие кровотечения по шкале TIMI при шунтировании не коронарных артерий (non-CABG)) была выше у пациентов, получавших ривароксабан, чем у пациентов, получавших плацебо (см.

Таблицу 6). Однако показатели частоты осложнений как для ривароксабана, так и для плацебо были одинаковыми в части смертельных кровотечений, гипотонии, требующей лечения внутривенными инотропными препаратами, и хирургического вмешательства в отношении продолжающегося кровотечения.

В Таблице 5 представлены результаты оценки эффективности у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Результаты оценки безопасности в данной подгруппе пациентов, перенесших ЧКВ, были сопоставимы с общими результатами оценки безопасности.

Пациенты с повышенными биомаркерами (тропонин или КК-МВ) и без предшествующего (ей) инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) составляли 80% исследуемой популяции. Результаты в данной популяции пациентов также соответствовали общим результатам эффективности и безопасности.

Таблица 4: Результаты эффективности из исследования III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51

Исследуемая популяция	Пациенты с перенесенным ОКС ^(а)	
	Ривароксабан 2,5 мг два раза в день N=5114 n (%) Отношение рисков (ОР) (95% ДИ) р-значение ^{н)}	Плацебо N= 5113 n (%)
Смерть по причине СС патологии, ИМ или инсульта	313 (6.1%) 0.84 (0.72; 0.97) p = 0.020*	376 (7.4%)
Смерть от всех причин, ИМ или инсульта	320 (6.3%) 0.83 (0.72; 0.97) p = 0.016*	386 (7.5%)
Смерть по причине СС патологии	94(1.8%) 0.66 (0.51; 0.86) p = 0.002**	143 (2.8%)
Смерть по любой причине	103 (2.0%) 0.68 (0.53; 0.87) p = 0.002**	153 (3.0%)
ИМ	205 (4.0%) 0.90 (0.75; 1.09) p = 0.270	229 (4.5%)
Инсульт	46 (0.9%) 1.13 (0.74; 1.73) p = 0.562	41 (0.8%)
Тромбоз стента	61 (1.2%) 0.70 (0.51; 0.97) p = 0.033**	87 (1.7%)

Примечания:

- а) измененная выборка для анализа «по назначенному лечению» (полная выборка для анализа «по назначенному лечению» для тромбоза стента)
 б) по сравнению с плацебо; значение р для логрангового критерия * статистически выше
 ** номинально значимый

Таблица 5: Результаты эффективности из исследования III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51 у пациентов, перенесших ЧКВ

Исследуемая популяция	Пациенты с недавно перенесенным ОКС перенесшие ЧКВ ^{а)}	
Терапевтическая доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/д N=3114 n (%) ОР (95% ДИ) р-значение ^{б)}	Плацебо N=3096 n (%)
Смерть по причине СС патологии, ИМ или инсульта	153 (4.9%) 0.94(0.75; 1.17) p = 0.572	165 (5.3%)
Смерть по причине СС патологии	24 (0.8%) 0.54 (0.33; 0.89) p = 0.013**	45 (1.5%)
Смерть по любой причине	31 (1.0%) 0.64 (0.41;1.01) p = 0.053	49 (1.6 %)
ИМ	115(3.7%) 1.03 (0.79. 1.33) p = 0.829	113 (3.6%)
Инсульт	27 (0.9%) 1.30(0.74; 2.31) p = 0.360	21 (0.7%)
Тромбоз стента	47 (1.5%) 0.66 (0.46; 0.95) p = 0.026**	71 (2.3%)

Примечания:

а) измененная выборка для анализа «по намеченному лечению» (полная выборка для анализа «по намеченному лечению» для тромбоза стента)

б) по сравнению с плацебо; р-значение для логрангового критерия

** номинально значимый

Таблица 6: Результаты оценки безопасности из исследования III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51

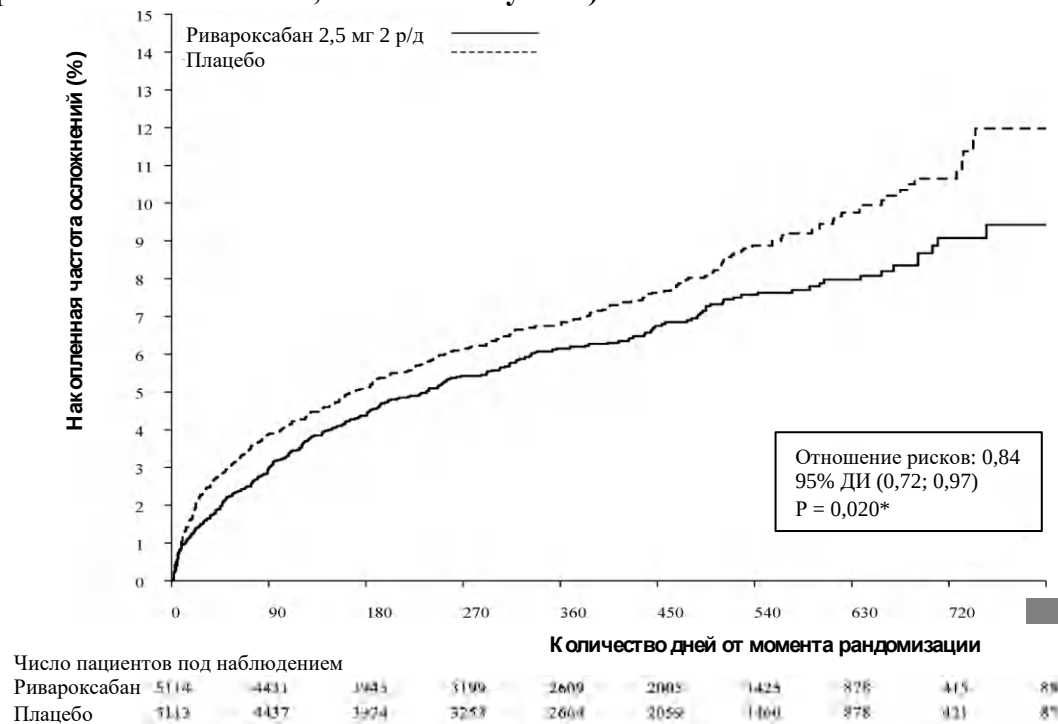
Исследуемая популяция	Пациенты с недавно перенесенным ОКС ^{а)}	
Терапевтическая доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/д, N=5115 n (%) ОР (95% ДИ) р-значение ^{б)}	Плацебо N=5125 n (%)
Большие кровотечения по шкале TIMI при шунтировании некоронарных артерий	65 (1.3%) 3.46(2.08; 5.77)p = 0.001 *	19 (0.4%)
Смертельное кровотечение	6 (0.1%) 0.67(0.24; 1.89) p = 0.450	9 (0.2%)
Симптоматическое внутричерепное кровоизлияние	14 (6.3%) 2.83 (1.02; 7.86) p = 0.037	5 (0.1%)
Гипотония, требующая лечения внутривенными инотропными препаратами	3 (0.1%)	3 (0.1%)
Хирургическое вмешательство в отношении продолжающегося кровотечения	7(0.1%)	9 (0.2%)
Переливание 4 или более единиц крови в течение 48 часов	19(0.4%)	6 (0.1%)

Примечания:

а) популяция для оценки безопасности, на фоне лечения

b) по сравнению с плацебо; р-значение для логрангового критерия * статистически значимый

Рис. 1: Время до наступления первичной конечной точки эффективности (смерть по причине СС патологии, ИМ или инсульта)



Примечания:

ДИ – доверительный интервал; р/д – раз в день; * - уровень значимости.

ИБС/ЗПА

Исследование III фазы COMPASS (27395 пациентов, 78,0% мужчин, 22,0% женщин) продемонстрировало эффективность и безопасность ривароксабана в отношении профилактики смерти по причине СС патологии, ИМ, инсульта у пациентов с ИБС или симптоматическим ЗПА с высоким риском ишемических осложнений. Пациенты наблюдались в среднем 23 месяца и максимум 3,9 года.

Субъекты без постоянной необходимости лечения ингибитором протонной помпы были рандомизированы в группу пантопразола или плацебо. Затем все пациенты были рандомизированы по принципу 1:1:1 в группы ривароксабана 2,5 мг два раза в день/АСК 100 мг один раз в день, ривароксабана 5 мг два раза в день или только АСК 100 мг один раз в день и группы соответствующих плацебо.

Пациенты с ИБС имели ИБС, которая характеризовалась многососудистым поражением и/или предшествующим ИМ. Для пациентов <65 лет требовалось наличие атеросклероза, затрагивающего минимум два сосудистых бассейна, или двух дополнительных факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Пациенты с ЗПА ранее подвергались таким вмешательствам, как шунтирование, чрескожная транслюминальная ангиопластика или ампутация конечности или стопы по причине артериально-сосудистых заболеваний, перемежающейся хромоты с отношением артериального давления на лодыжке/плече $<0,90$, и/или значительного стеноза периферических артерий, или предшествующей каротидной реваскуляризации, или бессимптомного стеноза сонной артерии $>50\%$. Критериями исключения были: необходимость двойной антитромбоцитарной или другой антитромбоцитарной терапии без АСК или пероральной терапии антикоагулянтами и пациенты с высоким риском кровотечения; или сердечная недостаточность с фракцией выброса $<30\%$ или класс III или IV согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; или ишемический, нелакунарный инсульт за последний месяц или наличие геморрагического или лакунарного инсульта в анамнезе.

Режим приема ривароксабана по 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день превосходил режим приема АСК 100 мг в части снижения частоты наступления первичной комбинированной конечной точки, включившей смерть по причине СС патологии, ИМ, инсульта (см. Таблицу 7 и Рисунок 2).

Наблюдалось значительное увеличение случаев наступления первичной конечной точки безопасности (большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH) в группе пациентов, которые получали ривароксабан по 2,5 мг дважды в день в комбинации с АСК 100 мг один раз в день по сравнению с группой пациентов, которые получали только 100 мг АСК (см. Таблицу 8).

Частота наступления первичной конечной точки эффективности, в отношении наблюдаемой пользы приема ривароксабана по 2,5 мг дважды в день в комбинации с АСК 100 мг один раз в день по сравнению со 100 мг АСК один раз в день, составила 6,3% против 7,0% соответственно (ОР = 0,89, 95% ДИ 0,7-1,1) у пациентов ≥ 75 лет и 3,6% против 5,0% (ОР = 0,70, 95% ДИ 0,6-0,8) у пациентов <75 лет. В отношении больших кровотечений по модифицированным критериям ISTH наблюдаемое увеличение риска было 5,2% против 2,5% (ОР = 2,12, 95% ДИ 1,5-3,0) у пациентов ≥ 75 лет и 2,6% против 1,7% (ОР = 1,53, 95% ДИ 1,2-1,9) у пациентов <75 лет.

Применение пантопразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки в дополнение к исследуемому антитромботическому препарату у пациентов, у которых не было клинической необходимости в назначении ингибитора протонной помпы, не показало пользы в предотвращении осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (т.е. совокупность кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, изъязвлений верхних отделов желудочно-кишечного тракта или обструкции или

перфорации верхних отделов желудочно-кишечного тракта), частота возникновения осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта составила 0.39/100 пациенто-лет в группе, принимавшей пантопразол 40 мг 1 раз в сутки, и 0.44/100 пациенто-лет в группе плацебо.

Таблица 7: Результаты оценки эффективности для исследования III фазы COMPASS

Исследуемая популяция	Пациенты с ИБС/ЗПА ^{а)}					
	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/д + АСК 100 мг 1 р/д N = 9 152		АСК 100 мг 1 раз в день N = 9126			
	Пациенты с осложнениями	с КМ%	Пациенты с осложнениями	с КМ%	ОР (95 % ДИ)	р-значение ^{б)}
Смерть по причине инсульта, ИМ или СС патологии	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- инсульт	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p' 0,00006
- ИМ	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- смерть по причине СС патологии	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Смерть по любой причине	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1 %)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Острая ишемия конечности	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

Примечания:

а) выборка для анализа «по намеченному лечению», первичный анализ

б) по сравнению с АСК 100 мг; значение p для логрангового критерия

* Снижение первичного результата в области эффективности статистически выше ДИ: доверительный интервал; КМ%: оценка Каплана-Мейера кумулятивного риска заболеваемости, рассчитанного на 900 дней; СС: сердечно-сосудистый; ИМ: инфаркт миокарда.

Таблица 8: Результаты оценки безопасности для исследования III фазы COMPASS

Исследуемая популяция	Пациенты с ИБС/ЗПА ^{а)}		
	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/д + АСК 100 мг 1 р/д N = 9152 n (Кум. риск %)	АСК 100 мг 1 р/д N = 9126 n (Кум. риск %)	ОР (95% ДИ) p-значение ^{б)}
Большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH	288 (3.9%)	170 (2.5%)	1.70(1.40;2.05) p <0.00001
- смертельное кровотечение	15 (0.2%)	10 (0.2%)	1.49 (0.67;3.33) p = 0.32164
- симптоматическое кровотечение в критическом органе (не смертельное)	63 (0.9%)	49 (0.7%)	1.28 (0.88;1.86) p = 0.19679
- кровотечение в месте операции, требующее повторной операции (не смертельное, не в критическом органе)	10 (0.1%)	8(0.1%)	1.24 (0.49;3.14) p = 0.65119
- кровотечение, ведущее к госпитализации (не смертельное, не в критическом органе, не требующее повторной операции)	208 (2.9%)	109(1.6%)	1.91 (1.51;2.41) p <0.00001
- с пребыванием в течение суток	172 (2.3%)	90 (1.3%)	1.91(1.48; 2.46) p <0.00001
- без пребывания в течение суток	36 (0.5%)	21 (0.3%)	1.70 (0.99;2.92) p = 0.049983
Большое желудочно-кишечное кровотечение	140 (2.0%)	65 (1.1%)	2.15 (1.60; 2.89) p <0.00001
Большое внутричерепное кровотечение	28 (0.4%)	24 (0.3%)	1.16(0.67;2.00) p = 0.59858

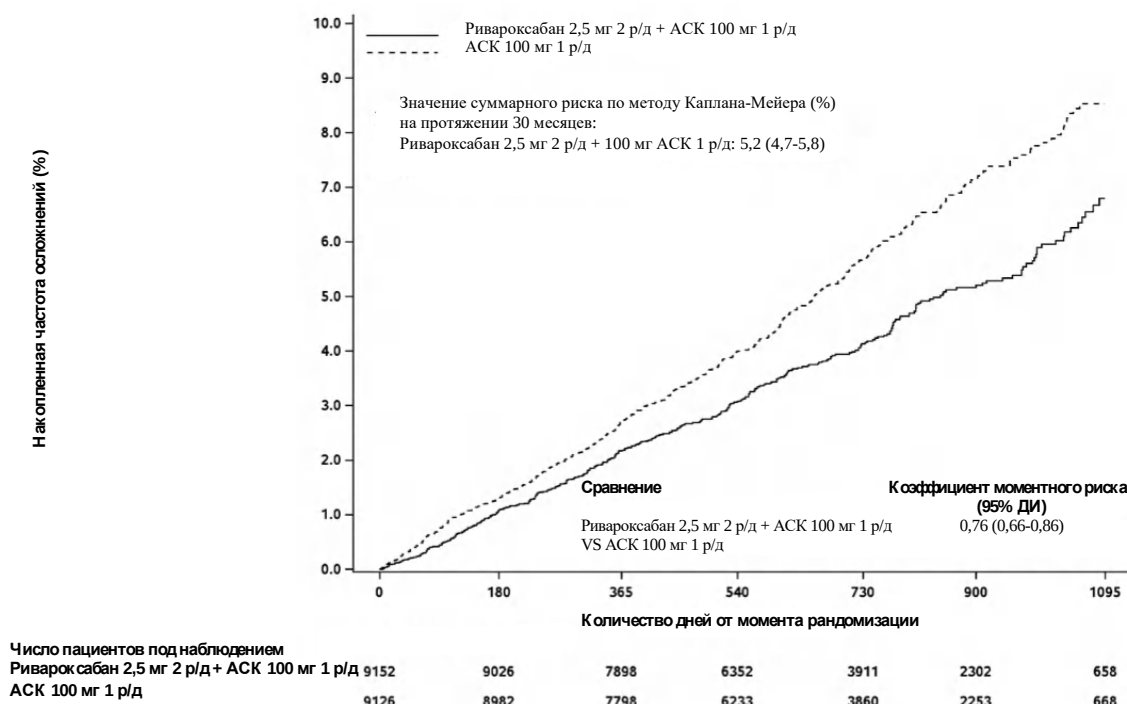
Примечания:

а) выборка для анализа «по назначенному лечению», первичный анализ

б) по сравнению с АСК 100 мг; p-значение для логрангового критерия

ДИ: доверительный интервал; 2 р/день: два раза в день; кум. риск: кумулятивный риск заболеваемости (оценка Каплана-Мейера) в течение 30 месяцев; ISTH: Международное сообщество по тромбозу и гомеостазу; 1 р/день: один раз в день

Рис. 2: Время до наступления первичной конечной точки эффективности (смерть по причине СС патологии, ИМ или инсульта) в исследовании COMPASS



Примечания:

АСК – ацетилсалициловая кислота; ДИ – доверительный интервал; р/д – раз в день.

Пациенты после недавней процедуры реваскуляризации нижней конечности по поводу симптоматической ЗПА

В ключевом двойном слепом исследовании III фазы VOYAGER PAD 6564 пациента после недавней успешной процедуры реваскуляризации нижней конечности (хирургической или эндоваскулярной, включая гибридные процедуры) по поводу симптоматической ЗПА были случайным образом распределены в одну из двух групп антитромботической терапии: ривароксабан 2,5 мг дважды ежедневно в комбинации с АСК 100 мг 1 раз в сутки или только АСК 100 мг 1 раз в сутки в соотношении 1:1. Пациентам разрешалось дополнительно получать стандартную дозу клопидогрела один раз в сутки на срок до 6 мес. Цель исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность комбинации ривароксабана и АСК для профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смерти, острой ишемии конечностей или большой ампутации сосудистой этиологии у пациентов после недавних успешных процедур реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптоматической ЗПА. В исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 50 лет с документально подтвержденной симптоматической атеросклеротической болезнью нижних конечностей средней или тяжелой степени, подтвержденной всеми следующими признаками: клиническими (т.е.,

функциональными ограничениями), анатомическими (т.е. визуализированные признаки ЗПА дистальнее наружной подвздошной артерии) и гемодинамическими (лодыжечно-плечевой индекс [ЛПИ] $\leq 0,80$ или пальце-плечевой индекс [ППИ] $\leq 0,60$ для пациентов без реваскуляризации конечностей в анамнезе или ЛПИ $\leq 0,85$ или ППИ $\leq 0,65$ для пациентов с реваскуляризацией конечностей в анамнезе). Пациенты, нуждающиеся в двойной антитромбоцитарной терапии в течение > 6 мес, или любой дополнительной антиагрегантной терапии, кроме АСК и клопидогрела, или терапии пероральными антикоагулянтами, а также пациенты с внутричерепным кровоизлиянием, инсультом или ТИА в анамнезе, или пациенты с рСКФ < 15 мл/мин были исключены.

Средняя продолжительность наблюдения составила 24 месяца, а максимальная продолжительность наблюдения составила 4,1 года. Средний возраст включенных в исследование пациентов составлял 67 лет, а 17% популяции пациентов были старше 75 лет. Среднее время от процедуры индексной реваскуляризации до начала исследуемого лечения составило 5 дней в общей популяции (6 дней после операции и 4 дня после эндоваскулярной реваскуляризации, включая гибридные процедуры). В целом 53,0% пациентов получали краткосрочную базовую терапию клопидогрелом со средней продолжительностью 31 день. В соответствии с протоколом исследования лечение можно было начинать как можно раньше, но не позднее, чем через 10 дней после успешной квалификационной процедуры реваскуляризации и после обеспечения гемостаза.

Ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК в дозе 100 мг один раз в день превосходил АСК в снижении частоты первичных комбинированных исходов, таких как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, острая ишемия конечностей и обширная ампутация сосудистой этиологии (см. Таблицу 9). Первичный результат безопасности в отношении больших кровотечений по шкале TIMI был выше у пациентов, получавших ривароксабан и АСК, без увеличения фатальных или внутричерепных кровотечений (см. Таблицу 10).

Вторичные исходы эффективности оценивались в заранее определенном иерархическом порядке (см. Таблицу 9).

Таблица 9: Результаты эффективности III фазы VOYAGER PAD

Исследуемая популяция	Пациенты после процедуры реваскуляризации нижней конечности по поводу симптоматической ЗПА ^{a)}		
Терапевтическая доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/д + АСК 100 мг 1 р/д N=3,286 n (Кум. риск %) ^{c)}	АСК 100 мг 1 р/д N=3,278 n (Кум. риск %) ^{c)}	Отношение рисков (95% ДИ) ^{d)}
Первичные конечные точки эффективности^{b)}	508 (15.5%)	584 (17.8%)	0.85 (0.76;0.96) p = 0.0043 ^{e)}*
- ИМ	131 (4.0%)	148 (4.5%)	0.88 (0.70; 1.12)
- Ишемический инсульт	71 (2.2%)	82 (2.5%)	0.87 (0.63;1.19)
- Смерть по причине СС патологии	199 (6.1%)	174 (5.3%)	1.14 (0.93;1.40)
- Острая ишемия конечности ^{f)}	155 (4.7%)	227 (6.9%)	0.67 (0.55;0.82)
- Большая ампутация сосудистой этиологии	103 (3.1%)	115 (3.5%)	0.89 (0.68;1.16)
Вторичные конечные точки эффективности			
Незапланированная индексная реваскуляризация конечностей по поводу рецидивирующей ишемии конечностей	584(17.8%)	655 (20.0%)	0.88 (0.79;0.99) p = 0.0140 ^{e)} *
Госпитализация по коронарной или периферической причине (нижняя конечность) тромботического характера	262 (8.0%)	356 (10.9%)	0.72 (0.62;0.85) p < 0.0001 ^{e)} *
Смертность от всех причин	321 (9.8%)	297 (9.1%)	1.08 (0.92;1.27)
Случаи ВТЭ	25 (0.8%)	41 (1.3%)	0.61 (0.37;1.00)

Примечания:

- a) Выборка для анализа «по намеченному лечению», первичного анализа; по решению ICAC.
- b) Сочетание инфаркта миокарда, ишемического инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и неизвестная причина смерти), острого инфаркта миокарда и обширной ампутации сосудистой этиологии.
- c) Учитывается только первое появление анализируемого исходного события в области данных от субъекта.
- d) ОР (95% ДИ) основан на модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по типу процедуры и использованию клопидогрела с лечением в качестве единственной ковариации.
- e) Одностороннее значение p основано на критерии логарифмического ранга, стратифицированном по типу процедуры и использованию клопидогрела с лечением в качестве фактора.
- f) острая ишемия конечностей определяется как внезапное значительное ухудшение перфузии конечностей, либо с новым дефицитом пульса, либо требующее терапевтического вмешательства (например, тромболизиса или тромбэктомии, или срочной реваскуляризации), что приводит к госпитализации.

* Снижение результата эффективности было статистически более высоким.

ОИК: острая ишемия конечностей; 2 р/д: два раза в день; 1 р/д: один раз в день; ДИ: доверительный интервал; ИМ: инфаркт миокарда; СС: сердечно-сосудистые; ICAC: Независимый комитет по клиническим суждениям; ВТЭ – венозная тромбоэмболия.

Таблица 10: Результаты по безопасности, полученные на этапе III VOYAGER PAD

Исследуемая популяция	Пациенты после процедуры реваскуляризации нижней конечности по поводу симптоматической ЗПА ^{a)}		
Терапевтическая доза	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/д + АСК 100 мг 1 р/д N=3,256 n (Кум. риск %) ^{b)}	АСК 100 мг 1 р/д N=3,248 n (Кум. риск %) ^{b)}	Отношение рисков (95% ДИ) ^{c)} p-значение ^{d)}
Большие кровотечения по шкале TIMI (CABG / не-CABG)	62(1.9%)	44(1.4%)	1.43 (0.97;2.10) p = 0.0695
- смертельное кровотечение	6 (0.2%)	6 (0.2%)	1.02 (0.33;3.15)
- внутричерепное кровоизлияние	13 (0.4%)	17(0.5%)	0.78 (0.38;1.61)
- явное кровотечение, связанное с падением гемоглобина > 5 г/дл / гематокрит > 15%	46(1.4%)	24 (0.7%)	1.94 (1.18;3.17)
Большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH	140 (4.3%)	100 (3.1%)	1.42 (1.10; 1.84) p = 0.0068
- смертельное кровотечение	6 (0.2%)	8 (0.2%)	0.76 (0.26;2.19)
- не смертельное кровотечение в критическом органе	29 (0.9%)	26 (0.8%)	1.14 (0.67;1.93)
Не большие кровотечения, но клинически значимые по критериям ISTH	246 (7.6%)	139 (4.3%)	1.81 (1.47;2.23)

Примечания:

а) Набор для анализа безопасности (все рандомизированные субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата), по решению ICAC.

б) n = количество субъектов с событиями, N = количество субъектов с риском, % = $100 * n/N$, n/100р-лет = отношение числа субъектов с инцидентами к кумулятивному времени риска

с) ОР (95% ДИ) основано на модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по типу процедуры и использованию клопидогрела с лечением в качестве единственной ковариации.

д) Двустороннее значение p основано на логарифмическом ранговом тесте, стратифицированном по типу процедуры и использованию клопидогрела с лечением в качестве фактора.

ДИ: доверительный интервал; 2 р/д: два раза в день; 1 р/д: один раз в день; ICAC: Независимый комитет по клиническим суждениям; ISTH: Международное сообщество по тромбозу и гомеостазу.

ИБС с сердечной недостаточностью

Исследование COMMANDER HF было проведено у 5022 пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сопутствующей тяжелой формой ИБС, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, которые были рандомизированы в одну из двух групп лечения, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день (N = 2507) и плацебо два раза в день (N = 2515), соответственно. Средняя продолжительность терапии (медиана) составила 504 дня. Критериями включения в исследование являлись наличие симптоматической СН в течение не менее 3 месяцев с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40% в течение одного года после включения в исследование. В начале исследования медиана ФВЛЖ составляла 34% (межквартильный интервал: 28-38%) и 53% у пациентов с СН класса III или IV по классификации NYHA.

Первичный анализ эффективности (анализ совокупного комбинированного показателя, включающего смертность от всех причин, инфаркт миокарда или инсульт) не выявил статистически значимых различий между группой, принимавшей ривароксабан 2,5 мг, и группой, принимавшей плацебо, с ОР = 0,94 (95% ДИ 0,84 - 1,05), $p = 0,270$. При анализе смертности от всех причин не было выявлено различий между группами ривароксабана и плацебо по числу событий (частота событий 11,41 в сравнении с 11,63 на 100 пациентов-лет, ОР: 0,98; 95% ДИ: от 0,87 до 1,10; $p = 0,743$). Кумулятивная частота ИМ составляла 2,08 и 2,52 на 100 пациентов-лет (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,63-1,08; $p = 0,165$) (ривароксабан и плацебо соответственно), а частота для инсульта 1,08 против 1,62 на 100 пациентов-лет (ОР: 0,66; 95% ДИ: от 0,47 до 0,95; $p = 0,023$). События основной конечной точки безопасности, включавшей комбинацию кровотечений со смертельным исходом или кровотечений в критическом органе с вероятностью развития постоянной нетрудоспособности, отмечались у 18 (0,7%) пациентов в группе лечения ривароксабаном 2,5 мг два раза в день и у 23 (0,9%) пациентов в группе плацебо (ОР = 0,80; 95% ДИ 0,43 - 1,49; $p = 0,484$). В группе пациентов, получавших ривароксабан, наблюдалось статистически значимое увеличение больших кровотечений по модифицированной шкале ISTH в сравнении с плацебо (частота случаев 2,04 и 1,21 на 100 пациентов-лет, соответственно, ОР 1,68; 95% ДИ: от 1,18 до 2,39; $p = 0,003$).

У пациентов с сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести эффекты лечения для подгруппы исследования COMPASS были аналогичны таковым для всей исследуемой популяции (см. выше подраздел ИБС/ЗПА).

Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений (при наличии положительных результатов всех трех антифосфолипидных тестов)

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании, со слепой оценкой конечной точки, ривароксабан сравнили с варфарином у пациентов с тромбозом в

анамнезе, с диагностированным антифосфолипидным синдромом (АФС) и с высоким риском тромбоэмболических осложнений (при наличии положительных результатов всех трех антифосфолипидных тестов: волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину-1). Исследование было прекращено досрочно после включения 120 пациентов в исследование из-за повышения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность наблюдения составила 569 дней. В группу, принимающих ривароксабан в дозе 20 мг (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин) были рандомизированы 59 пациентов и 61 пациент был включен в группу, принимающих варфарин (МНО 2,0-3,0). Тромбоэмболические осложнения развились у 12% пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (четыре случая ишемического инсульта и три случая инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, не было зарегистрировано тромбоэмболических осложнений. Большие кровотечения развились у четырех пациентов (7%) в группе ривароксабана и у двух пациентов (3%) в группе варфарина.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация ($C_{\max}$) достигается через 2-4 часа после приема таблетки.

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

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

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

введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

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

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

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

Неизмененный ривароксабан является наиболее значимым соединением в человеческой плазме крови, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме крови не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. Период полувыведения после внутривенного введения дозы 1 мг составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение становится ограниченным скоростью всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы крови конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пол

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

Пожилый возраст

У пожилых пациентов концентрация 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 кажущегося снижения общего и почечного клиренса. Коррекции дозы не требуется (см. раздел 4.2).

Масса тела

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различие составляет менее 25 %). Коррекции дозы не требуется (см. раздел 4.2).

Межэтнические различия

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза). У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Несвязанная AUC увеличивалась в 2,6 раза. У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек средней степени. Данные по пациентам с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

Увеличение экспозиции ривароксабана коррелировало со снижением функции почек, что оценивалось по клиренсу креатинина. У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 50-80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 30-49 мл/мин) или тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 15-29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1.4-, 1.5- и 1.6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC). Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось соответственно в 1.5, 1.9 и 2.0 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время также удлинялось в 1.3, 2.2 и 2.4 раза, соответственно.

Данные о применении у пациентов с КК < 15 мл/мин отсутствуют. Не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов (см. раздел 4.2).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с КК 15-29 мл/мин (см. раздел 4.4).

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

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов с ОКС, получающих ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день для профилактики атеротромботических событий в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, геометрическое среднее концентраций (90 % предиктивный интервал) через 2—4 часа и примерно через 12 часов после приема дозы (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям в интервале дозирования) составило 47 (13-123) мкг/л и 9,2 (4.4-18) мкг/л соответственно.

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

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

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

Дети и подростки

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте до 18 лет по показаниям ОКС, ИБС/ЗПА не установлены (см. раздел 4.2).

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

лактозы моногидрат

кроскармеллоза натрия

гипромеллоза

натрия лаурилсульфат

краситель железа оксид желтый (E172)

магния стеарат

Пленочная оболочка

поливиниловый спирт

полиэтиленгликоль (макрогол)

тальк

титана диоксид

краситель железа оксид желтый (E172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

Измельченные таблетки

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

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистер ПВХ/ПВДХ-алюминиевый. 2, 4 или 7 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

Измельчение таблеток

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

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Майлан Лабораториз Лимитед,

Участок № 564/A/22, Роуд № 92, Джубили Хиллс,

Хайдарабад-500096, Телангана.

Тел.: +91-40-39258109

Электронная почта: viatrisfdfrussia@viatris.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, этаж 2, пом. 9, ком. 1

Телефон: +7 (495) 130-05-50

Факс: +7 (495) 130-05-51

Электронная почта: ru.info@viatris.com

Республика Казахстан

ИП «Имиров Н.Ж.»

Республика Казахстан, 050057, г. Алматы, ул. Бухар Жырау, 75, кв. 7

Телефон: +7 727 972 27 97

Электронная почта: infosafety.cis@viatris.com

8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9 ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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