

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

Ксилтесс, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка содержит 10 мг ривароксабана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Темно-розовые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «E842» на одной стороне таблетки.

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

Препарат Ксилтесс показан к применению у взрослых пациентов для:

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

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

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях

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

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

- для пациентов после большой операции на тазобедренном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель;
- для пациентов после большой операции на коленном суставе рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.

Действия при пропуске приема препарата

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

Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА

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

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

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) рекомендованная доза препарата Ксилтесс составляет 10 мг 1 раз в день. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне длительного применения препарата Ксилтесс в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо рассмотреть назначение препарата Ксилтесс в дозировке 20 мг** один раз в день. Продолжительность лечения и выбор дозы определяются индивидуально после тщательной оценки пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. раздел 4.4).

	Период	Схема приема	Суммарная суточная доза
Лечение и профилактика	От 1 до 21 дня	15 мг* два раза в день	30 мг

рецидивов ТГВ или ТЭЛА	После 22 дня	20 мг** один раз в день	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг один раз в день или 20 мг** один раз в день	10 мг или 20 мг

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

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

Действия при пропуске приема препарата

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в день (дни 1–21), пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ксилтесс для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки препарата Ксилтесс в дозировке 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжить регулярный прием препарата 15 мг два раза в день в соответствии с рекомендованным режимом. Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования один раз в день, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ксилтесс и на следующий день продолжить регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу в один день для компенсации пропущенной дозы.

Перевод пациентов с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Ксилтесс
 При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ксилтесс при величине международного нормализованного отношения (МНО) $\leq 2,5$.

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

Перевод пациентов с препарата Ксилтесс на лечение антагонистами витамина К (АВК)

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переводе пациентов с препарата Ксилтесс на АВК. В переходный период, связанный с переводом на другой противосвертывающий препарат, необходимо обеспечить непрерывный и

достаточный антикоагулянтный эффект. Следует иметь в виду, что препарат Ксилтесс может способствовать повышению МНО.

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

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ксилтесс

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

Перевод пациентов с препарата Ксилтесс на парентеральные антикоагулянты

Следует ввести первую дозу парентерального антикоагулянта во время предполагаемого приема следующей дозы препарата Ксилтесс.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

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

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

Пациентам со средней (КлКр 30–49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15–29 мл/мин) степенью нарушения функции почек следует принимать препарат Ксилтесс в дозе 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ксилтесс составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения у пациента выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата Ксилтесс 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 день, коррекция дозы не требуется.

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Возраст/ Масса тела/ Пол

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Ксилтесс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные для этой категории пациентов отсутствуют. Следовательно, препарат Ксилтесс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ксилтесс может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре, непосредственно перед приемом внутрь. Измельченная таблетка также может быть введена через назогастральный или 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 значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения).
- Повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, НФГ, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2), или при применении 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 (классы 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

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 Ксилтесс, для выявления признаков кровотечения. Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата Ксилтесс должен быть прекращен (см. раздел 4.9).

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

Некоторые подгруппы пациентов, указанные ниже, подвержены повышенному риску кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8). Для пациентов, получающих препарат Ксилтесс для профилактики ВТЭ после большой ортопедической операции, это может быть осуществлено путем проведения регулярных физикальных обследований, тщательного контроля за состоянием дренажа послеоперационной раны, а также путем периодического определения уровня гемоглобина. При любом необъяснимом снижении уровня 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. раздел 5.2).

Нарушение функции почек

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение препарата Ксилтесс не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами 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), ацетилсалициловая кислота (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

У пациентов с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5).

Другие факторы риска кровотечения

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

- пациентов с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонией;

- пациентов с другими заболеваниями ЖКТ без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- пациентов с сосудистой ретинопатией;
- пациентов с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.

Пациенты с раком

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

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана (TAVR). Безопасность и эффективность применения препарата Ксилтесс не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение препарата Ксилтесс обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной популяции пациентов. Лечение таких пациентов препаратом Ксилтесс не рекомендуется.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

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

Оперативные вмешательства при переломе проксимальных отделов бедренной кости

Применение препарата Ксилтесс при оперативных вмешательствах по поводу перелома проксимальных отделов бедренной кости не изучалось в интервенционных клинических исследованиях для оценки эффективности и безопасности. Имеются ограниченные клинические данные, полученные в наблюдательных исследованиях, у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам при переломе нижних конечностей, в том числе, при переломе проксимальных отделов бедренной кости.

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

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

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

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

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать

фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или спинномозговую пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый (см. раздел 5.2).

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

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

Хирургические операции и вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Ксилтесс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании заключения врача.

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

Прием препарата Ксилтесс следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза, что определяется лечащим врачом (см. раздел 5.2).

Пожилой возраст

Риск кровотечения может увеличиваться с возрастом (см. раздел 5.2).

Кожные реакции

При проведении пострегистрационных наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), на фоне применения ривароксабана (см. раздел 4.8). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску возникновения этих реакций на ранних этапах лечения: 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 каких-либо других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию препаратом Ксилтесс.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг 1 раз в день) или ритонавира (600 мг 2 раза в день) приводило к повышению средней площади под кривой «концентрация-время» (AUC) ривароксабана в 2,6 раза/2,5 раза и увеличению средней максимальной концентрации (C_{max}) ривароксабана в 1,7 раза/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамического действия препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти активные вещества являются мощными ингибиторами CYP3A4, и P-гликопротеина (см. раздел 4.4).

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или P-гликопротеина, будут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме крови до менее значимых значений. Кларитромицин (500 мг 2 раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и C_{max} в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4).

Эритромицин (500 мг 3 раза в день), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4 и P-гликопротеин, вызывал увеличение значений средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска. У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек эритромицин (500 мг 3 раза в день) вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек

эритромицин вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 2,0 раза и $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным вследствие нарушения функции почек (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг 1 раз в день), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4, вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и $C_{\max}$ в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из 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 о совместном применении.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ)). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

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

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного назначения 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.

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

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

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

СИОЗС / СИОЗСН

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

Варфарин

Перевод пациентов с антагониста витамина К варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) увеличивал протромбиновое время/МНО (Neoplastin) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на аЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) были аддитивными.

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

Для оценки фармакодинамических эффектов варфарина в переходный период можно использовать показатель МНО, измеренный в момент достижения $C_{\text{промежут.}}$ ривароксабана (через 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), так как в этот момент времени влияние ривароксабана на результаты анализа минимально.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не обнаружено.

Индукторы CYP3A4

Совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4, приводило к снижению средней AUC ривароксабана

приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Следовательно, необходимо избегать одновременного применения мощных индукторов CYP3A4, кроме случаев, когда тщательно контролируют признаки и симптомы тромбоза.

Сопутствующее применение других препаратов

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстратом CYP3A4), дигоксином (субстратом Р-гликопротеина), аторвастатином (субстратом CYP3A4 и Р-гликопротеина) или омепразолом (ингибитором протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует никакие основные изоформы CYP, подобные CYP3A4.

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

Влияние на лабораторные параметры

Влияние на результаты проб на параметры свертывания (протромбиновое время, аЧТВ, НерТест) соответствует ожидаемому с учетом механизма действия ривароксабана (см. раздел 5.1).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Эффективность и безопасность применения ривароксабана у беременных не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную репродуктивную токсичность.

Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту препарат Ксилтесс противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Лактация

Эффективность и безопасность применения ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены.

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

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Суммарно 69 608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы, а также 488 пациентов детского возраста в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы принимали ривароксабан.

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

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов *	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения

Профилактика венозной тромбозэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика венозной тромбозэмболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	3 997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА	6 790	День 1–21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Лечение венозной тромбозэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА	12 месяцев

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловая кислота с клопидогрелом или тиклопидином	31 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА)	18 244	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или 10 мг в монотерапии	47 месяцев
	3 256**	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой	42 месяца

* Пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ривароксабана.

** Из исследования VOYAGER PAD

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) у пациентов, применявших ривароксабан, являлись кровотечения (см. раздел 4.4 и таблицу 2). Наиболее частыми кровотечениями являлись носовое кровотечение (4,5%) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8 %).

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

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6,8 % пациентов	5,9 % пациентов
Профилактика венозной тромбоземболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	12,6 % пациентов	2,1 % пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА	23 % пациентов	1,6 % пациентов
Лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (	39,5 % пациентов	4,6 % пациентов
Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	28 событий на 100 пациенто- лет	2,5 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	22 события на 100 пациенто- лет	1,4 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	6,7 события на 100 пациенто- лет	0,15 события на 100 пациенто- лет**
	8,38 событий на 100 пациенто-лет [#]	0,74 события на 100 па- циенто-лет ^{***#}

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

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

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

Из исследования VOYAGER PAD

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Частота встречаемости определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

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

Головокружение, головная боль	Внутричерепное и внутримозговое кровоизлияние, обморок			
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)				
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов				
Снижение артериального давления, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье			Эозинофильная пневмония	
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно- кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в ЖКТ и боль в животе,	Сухость во рту			

диспепсия, тошнота, запор ^А , диарея, рвота ^А				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности печеночных трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^А , повышение активности ГГТ ^А	Желтуха, повышение концентрации конъюгирован- ного билирубина (с соответствующи м повышением активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая повреждение гепатоцеллюляр ной системы)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованно го зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса- Джонсона/ токсический эпидермальный некролиз, DRESS- синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечностях ^А	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу		Компартмент- синдром,

				вторичный к кровоотечению
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровоотечение из урогенитального trakta (включая гематурию и меноррагию ^B), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)				Почечная недостаточнос ть / острая почечная недостаточнос ть, вторичные к кровоотечению и достаточные, чтобы привести к гипоперфузии нефропатия, ассоциирован ная с приемом антикоагулян- тов
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка ^A , периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек ^A		
Лабораторные и инструментальные данные				

	Повышение активности ЛДГ ^A , повышение активности липазы ^A , повышение активности амилазы ^A			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома, выделение секрета из раны ^A		Сосудистая псевдо-аневризма ^C		

^A наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

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

^C наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у пациентов после ОКС (после проведения чрескожных вмешательств).

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений, которые будут сочтены допустимыми. Риск развития кровотечений может увеличиваться у определенных групп пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4). Менструальное кровотечение может быть более интенсивным и/или продолжительным.

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235–135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242–00–29

Факс: +375 (17) 242–00–29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

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

Телефон: (+374–60) 830073–1012, 1013

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о редких случаях передозировки до 1 960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет осложнений в виде кровотечения или других нежелательных реакций (см. пункт «Лечение кровотечений»). Вследствие ограниченного всасывания ожидается эффект насыщения без дальнейшего повышения среднего содержания ривароксабана в плазме при гипертерапевтических дозах в 50 мг или выше.

Лечение

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

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

Лечение кровотечений

При возникновении осложнения в виде кровотечения у пациента, принимающего ривароксабан, следующий прием препарата должен быть отложен или лечение должно быть отменено в зависимости от ситуации. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 часов (см. раздел 5.2). Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения.

При необходимости может применяться соответствующее симптоматическое лечение, например, механическая компрессия (например, в случае сильного носового кровотечения), хирургический гемостаз с процедурами контроля за кровотечением, восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический антидот ингибиторов фактора Ха (андексанет альфа), подавляющий фармакодинамическое действие ривароксабана, или специфический прокоагулянтный препарат, например концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa). Однако до настоящего времени опыт применения этих препаратов при лечении пациентов, получающих ривароксабан, очень ограничен. Данные рекомендации также основаны на ограниченных доклинических данных. Необходимо предусмотреть

пересмотр дозы рекомбинантного фактора VIIa и титрование 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).

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияния на противосвертывающую 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 использования 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.

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

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и близко коррелирует с концентрациями в плазме ($r=0,98$), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

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

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

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

В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование (например,

при передозировке препарата или в случае необходимости экстренного хирургического вмешательства), концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Ха (например, STA - Liquid Anti-Ха, производитель Диагностика Стаго САС, Франция или аналогичный) (см. раздел 5.2).

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, которым проводится плановое хирургическое вмешательство по протезированию тазобедренного или коленного сустава

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана с целью подтверждения эффективности ривароксабана для профилактики ВТЭ, т.е. проксимального и дистального ТГВ и ТЭЛА у пациентов, которым проводится большое ортопедическое оперативное вмешательство на нижних конечностях. В контролируемых рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях III фазы в рамках программы RECORD приняли участие 9 500 пациентов (7 050 – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и 2 531 – тотальное эндопротезирование коленного сустава). Ривароксабан 10 мг 1 раз в день, применение которого начинали не ранее чем через 6 часов после оперативного вмешательства, сравнивали с эноксапарин 40 мг 1 раз в день, применение которого начинали за 12 часов до операции.

Во всех 3 исследованиях III фазы (см. таблицу 4) ривароксабан существенно снижал частоту возникновения общей ВТЭ (любой тип, определяемый с помощью венографии, или клинически выраженный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и смерть) и массивной ВТЭ (проксимальный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и смерть, связанная с ВТЭ) - предварительно определенных первичных и основных вторичных конечных точек оценки эффективности. Кроме того, во всех трех исследованиях частота развития клинически выраженной ВТЭ (клинически выраженный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода, смерть, связанная с ВТЭ), была ниже по сравнению с пациентами, получавшими эноксапарин. Основная конечная точка оценки безопасности (обширное кровотечение) характеризовалась сопоставимой частотой развития у пациентов, получавших ривароксабан 10 мг и эноксапарин 40 мг.

Таблица 4: Результаты оценки эффективности и безопасности в клинических исследованиях III фазы

	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3
Популя ция	4 151 пациенту было проведено тотальное	2 509 пациентам было проведено тотальное	2 531 пациенту было проведено тотальное

исследо вание	эндопротезирование тазобедренного сустава			эндопротезирование тазобедренного сустава			эндопротезирование коленного сустава		
	Риварок сабан 10 мг один раз в день 35 ± 4 дня	Эноксап арин 40 мг один раз в день 35 ± 4 дня		Риварок сабан 10 мг один раз в день 35 ± 4 дня	Эноксап арин 40 мг один раз в день 12 ± 2 дня		Риварок сабан 10 мг один раз в день 12 ± 2 дня	Эноксап арин 40 мг один раз в день 12 ± 2 дня	
Доза пре- парата и длительн ость примене ния после операци и									
ВТЭ, всего	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,0 01	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,0 01	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,0 01
Массивн ая ВТЭ	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,0 01	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,0 01	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,0 1
Клиниче ски выражен ная ВТЭ	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Обширн ые кровотеч ения	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Анализ объединенных результатов исследований III фазы подтвердил данные, полученные в отдельных исследованиях, в отношении снижения общей ВТЭ, массивной ВТЭ и клинически выраженной ТВЭ при применении ривароксабана 10 мг один раз в день по сравнению с эноксапарином 40 мг один раз в день.

Помимо программы исследований III фазы RECORD было проведено пострегистрационное, неинтервенционное, открытое когортное исследование (XAMOS) с участием 17 413 пациентов, которым проводили большое ортопедическое оперативное вмешательство на тазобедренном или коленном суставе, с целью сравнения ривароксабана с другими видами фармакологической тромбопрофилактики

(стандартная терапия) в условиях реальной клинической практики. Клинически выраженная ВТЭ возникала у 57 (0,6 %) пациентов в группе ривароксабана ($n = 8\,778$) и 88 (1,0 %) пациентов в группе стандартной терапии ($n = 8\,635$; отношение риска (ОР) = 0,63; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,43–0,91); популяция оценки безопасности). Обширные кровотечения были зарегистрированы у 35 (0,4 %) и 29 (0,3 %) пациентов, соответственно, в группах ривароксабана и стандартной терапии (ОР = 1,10; 95 % ДИ: 0,6–1,80). Таким образом, результаты согласовались с результатами базовых рандомизированных исследований.

Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА

Программа клинических исследований ривароксабана была спланирована с целью демонстрации эффективности ривароксабана при первоначальном и последующем лечении острого ТГВ и ТЭЛА и для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Более 12 800 пациентов были исследованы в 4 рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях III фазы (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice), и, кроме того, был проведен предварительно запланированный объединенный анализ результатов исследований Einstein DVT и Einstein PE. Общая комбинированная продолжительность лечения во всех исследованиях составляла до 21 месяца.

В исследовании Einstein DVT 3 449 пациентов с острым ТГВ получали лечение ТГВ и профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА (пациентов, поступивших с клинически выраженной ТЭЛА, не включали в данное исследование). Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователем. В первые 3 недели лечения острого ТГВ применяли ривароксабан 15 мг два раза в день, затем применяли ривароксабан 20 мг один раз в день.

В исследовании Einstein PE 4 832 пациента с острой ТЭЛА получали лечение по поводу ТЭЛА и профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователем.

Для первоначального лечения острой ТЭЛА применяли ривароксабан 15 мг два раза в день в течение 3 недель, затем применяли ривароксабан 20 мг один раз в день.

Как в исследовании Einstein DVT, так и в исследовании Einstein PE препаратом сравнения являлся эноксапарин, который применяли не менее 5 дней в комбинации с АВК до тех пор, пока показатели ПВ/МНО не достигали терапевтического диапазона ($\geq 2,0$). Лечение продолжали АВК в дозе, скорректированной для поддержания показателей ПВ/МНО в терапевтическом диапазоне 2,0–3,0.

В исследовании Einstein Extension 1 197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА были изучены при проведении профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла дополнительные 6 или 12 месяцев (по клинической оценке, исследователем) у пациентов, которые завершили 6-месячное или 12-месячное лечение ВТЭ. Применение ривароксабана 20 мг один раз в день сравнивали с плацебо.

В исследованиях Einstein DVT, PE и Extension использовали одинаковые предварительно определенные первичные и вторичные критерии оценки эффективности. Первичным критерием оценки эффективности была клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ, определяемая как комбинация рецидива ТГВ или ТЭЛА с летальным исходом или без него. Вторичный критерий оценки эффективности был определен как комбинация рецидива ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и общей смертности.

В исследовании Einstein Choice 3 396 пациентов с подтвержденным клинически выраженным ТГВ и/или ТЭЛА которые завершили 6–12-месячное антикоагулянтное лечение, были изучены на предмет профилактики ТЭЛА с летальным исходом или рецидива клинически выраженного ТГВ или ТЭЛА без летального исхода. Пациенты с показанием к продолжению антикоагулянтного лечения в терапевтической дозе в исследование не включались. Длительность лечения составляла до 12 месяцев в зависимости от индивидуальной даты рандомизации (медиана: 351 день). Применение ривароксабана 20 мг один раз в день и ривароксабана 10 мг один раз в день сравнивали с применением АСК 100 мг один раз в день.

Первичным критерием оценки эффективности была клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ, определяемая как комбинация рецидива ТГВ, ТЭЛА с летальным исходом или без него.

В исследовании Einstein DVT (см. таблицу 5) ривароксабан был не менее эффективен, чем эноксапарин/АВК по первичному критерию эффективности ($p < 0,0001$ (критерий не меньшей эффективности); $OR = 0,680$ ($0,443–1,042$), $p = 0,076$ (критерий более высокой эффективности)). Предварительно установленная чистая клиническая польза (первичный критерий эффективности плюс обширные кровотечения) была зарегистрирована с $OR 0,67$ ((95 % ДИ: $0,47–0,95$), номинальное $p = 0,027$) в пользу ривароксабана. Показатели МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем в течение 60,3 % времени при средней продолжительности лечения 189 дней и 55,4 %, 60,1 % и 62,8 % времени, соответственно, в группах 3, 6 и 12 месяцев запланированного лечения. В группе эноксапарина/АВК отсутствовала явная связь между уровнем среднего TTR по центру (время в заданном диапазоне МНО 2,0–3,0) в

терцилях равного размера и частотой возникновения рецидивирующей ВТЭ ($p = 0,932$ для взаимодействия). В наивысшем терциле по центру ОР для ривароксабана в сравнении с варфарином составляло 0,69 (95 % ДИ: 0,35–1,35).

Частота первичного (обширные или клинически значимые необширные кровотечения), а также вторичного критерия оценки безопасности (обширные кровотечения) была сходной в обеих группах лечения.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании III фазы Einstein DVT

Популяция исследования	3 449 пациентов с клинически выраженным острым ТГВ	
Доза препарата и длительность применения	Ривароксабан ^{a)} 3,6 или 12 месяцев N=1 731	Эноксапарин/АВК ^{b)} 3,6 или 12 месяцев N=1 718
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1 %)	0
ТЭЛА со смертельным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Обширное или клинически значимое необширное кровотечение	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Обширные кровотечения	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

^{a)} Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в день

^{b)} Эноксапарин не менее 5 дней с одновременным и последующим применением АВК

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность с предварительно установленным ОР = 2,0); ОР = 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (более высокая эффективность)

В исследовании Einstein PE (см. таблицу 6) ривароксабан был не менее эффективен, чем эноксапарин/АВК с точки зрения первичного критерия оценки эффективности ($p = 0,0026$ (критерий не меньшей эффективности); ОР = 1,123 (0,749–1,684)). Предварительно установленная чистая клиническая польза (первичный критерий эффективности плюс обширные кровотечения) была зарегистрирована с ОР = 0,849 ((95 % ДИ: 0,633–1,139), номинальное значение $p=0,275$). Показатели МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем в течение 63 % времени при средней продолжительности лечения 215 дней и 57 %, 62 % и 65 % времени, соответственно, в группах лечения с запланированной продолжительностью 3, 6 и 12 месяцев. В группе эноксапарина/АВК отсутствовала явная связь между уровнем среднего ТТТ по центру (время в заданном диапазоне МНО (Time in Target INR Range) 2,0–3,0) в терцилях равного размера и частотой встречаемости рецидивирующей ВТЭ ($p = 0,082$ для взаимодействия). В наивысшем терциле по центру ОР для ривароксабана в сравнении с варфарином составляло 0,642 (95 % ДИ: 0,277–1,484).

Показатели частоты для первичного критерия оценки безопасности (обширные или клинически значимые необширные кровотечения) были немного ниже в группе лечения ривароксабаном (10,3 % (249/2 412)) по сравнению с группой лечения эноксапарином/АВК (11,4 % (274/2 405)). Показатели частоты для вторичного критерия оценки безопасности (обширные кровотечения) были ниже в группе ривароксабана (1,1 % (26/2 412)) по сравнению с группой эноксапарина/АВК (2,2 % (52/2 405)) с ОР = 0,493 (95 % ДИ: 0,308–0,789).

Таблица 6. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании III фазы Einstein PE

Популяция исследования	4 832 пациента с острой клинически выраженной ТЭЛА	
Доза препарата и длительность применения	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месяцев N=2 419	Эноксапарин/АВК ^{b)} 3, 6 или 12 месяцев N=2 413
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)

Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	0	2 (<0,1 %)
ТЭЛА со смертельным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключать	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Обширное или клинически значимое необширное кровотечение	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Обширные кровотечения	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

^{a)} Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение 3 недель, затем 20 один раз в день

^{b)} Эноксапарин не менее 5 дней с одновременным и последующим применением АВК

* $p < 0,0026$ (не меньшая эффективность с предварительно установленным ОР = 2,0); ОР = 1,123 (0,749–1,684)

Был проведен предварительно запланированный объединенный анализ исходов в исследованиях Einstein DVT и PE (см. таблицу 7).

Таблица 7. Результаты оценки эффективности и безопасности в объединенном анализе исследований III фазы Einstein DVT и Einstein PE

Популяция исследования	8 281 пациент с острым клинически выраженным ТГВ и ТЭЛА	
Доза препарата и длительность применения	Ривароксабан^{a)} 3, 6 или 12 месяцев N=4 150	Эноксапарин/АВК^{b)} 3, 6 или 12 месяцев N=4 131
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)

Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
ТЭЛА со смертельным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключать	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Обширное или клинически значимое необширное кровотечение	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Обширные кровотечения	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

^{a)} Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в день

^{b)} Эноксапарин не менее 5 дней с одновременным и последующим применением АВК

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность с предварительно установленным ОР = 1,75);
ОР = 0,886 (0,661–1,186)

Предварительно установленная чистая клиническая польза - показатель целесообразности назначения лекарственного препарата, который сопоставляет его эффективность и безопасность (первичный критерий эффективности плюс обширные кровотечения) в объединенном анализе была зарегистрирована с ОР = 0,771 ((95 % ДИ: 0,614–0,967), номинальное значение $p = 0,0244$).

В исследовании Einstein Extension (см. таблицу 8) ривароксабан был эффективнее плацебо с точки зрения первичного и вторичного критериев оценки эффективности. По первичному критерию оценки безопасности (обширные кровотечения) отмечалась не значимая, численно более высокая частота встречаемости этого критерия у пациентов, получавших ривароксабан 20 мг один раз в день, по сравнению с плацебо. Вторичные критерии оценки безопасности (обширные или клинически значимые необширные

кровотечения) продемонстрировали более высокую частоту у пациентов, получавших ривароксабан 20 мг один раз в день, по сравнению с плацебо.

Таблица 8. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании III фазы Einstein Extension

Популяция исследования	1 197 пациентов продолжили лечение и профилактику рецидивирующей ВТЭ	
Доза препарата и длительность применения	Ривароксабан ^{а)} 6 или 12 месяцев N=602	Плацебо 6 или 12 месяцев N=594
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
ТЭЛА со смертельным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Обширное кровотечение	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Клинически значимое необширное кровотечение	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

^{а)} Ривароксабан 20 мг один раз в день

* $p < 0,0001$ (более высокая эффективность), ОР = 1,85) (0,087–0,393)

В исследовании Einstein Choice (см. таблицу 9) ривароксабан 20 мг и 10 мг были эффективнее АСК 100 мг по первичному критерию оценки эффективности. Основным критерий безопасности (обширные кровотечения) был сходен у пациентов, получавших ривароксабан 20 мг и 10 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг.

Таблица 9: Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании III фазы Einstein Choice

Популяция исследования	3 396 пациентов продолжили профилактику рецидивирующей ВТЭ		
Доза препарата и длительность применения	Ривароксабан 20 мг один раз в день N=1 107	Ривароксабан 10 мг один раз в день N=1 127	АСК, 100 мг один раз в день N=1 131
Средняя продолжительность лечения [межквартильный диапазон]	349 [189–362] дней	353 [190–362] дней	350 [186–362] дней
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
ТЭЛА со смертельным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ, инфаркт	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)

миокарда, инсульт или системная эмболия вне центральной нервной системы (ЦНС)			
Обширные кровотечения	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Клинически значимое необширное кровотечение	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ или обширное кровотечение (чистая клиническая польза)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (более высокая эффективность) ривароксабан 20 мг один раз в день в сравнении с АСК 100 мг один раз в день; ОР = 0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (более высокая эффективность) ривароксабан 10 мг один раз в день в сравнении с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,26 (0,14–0,47)

⁺ ривароксабан 20 мг один раз в день в сравнении с АСК 100 мг один раз в день; ОР = 0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (номинально)

⁺⁺ ривароксабан 10 мг один раз в день в сравнении с АСК 100 мг один раз в день; ОР = 0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (номинально)

Помимо программы исследований III фазы EINSTEIN было проведено проспективное, неинтервенционное, открытое, когортное исследование (XALIA) с централизованной оценкой исходов, в том числе рецидивов ВТЭ, обширных кровотечений и случаев смерти. 5 142 пациента с острым ТГВ были включены в исследование для оценки долгосрочной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией в клинической практике. Частота развития массивных кровотечений, рецидивов ВТЭ и общей смертности на фоне применения ривароксабана

составляла 0,7 %, 1,4 % и 0,5 % соответственно. Наблюдались отличия в исходных характеристиках пациентов, включая возраст, наличие злокачественного новообразования и нарушение функции почек. Для учета измеренных исходных различий использовали предварительно определенный стратифицированный анализ показателя предрасположенности, но, несмотря на это, на результаты анализа могут повлиять остаточные искажающие факторы. Скорректированные ОР для сравнения ривароксабана и стандартной терапии по частоте обширного кровотечения, рецидивирующей ВТЭ и общей смертности составляли 0,77 (95 % ДИ: 0,40–1,50), 0,91 (95 % ДИ: 0,54–1,54) и 0,51 (95 % ДИ: 0,2–1,07) соответственно. Данные результаты в клинической практике согласуются с установленным профилем безопасности при применении по данному показанию.

В пострегистрационном неинтервенционном исследовании более чем 40 000 пациентов без онкологических заболеваний из четырех стран назначали ривароксабан для лечения или профилактики ТГВ и ТЭЛА. Частота событий на 100 пациенто-лет для симптоматически/клинически явных ВТЭ/тромбоэмболических явлений, приведших к госпитализации, варьировала от 0,64 (95 % ДИ 0,40–0,97) в Великобритании до 2,30 (95 % ДИ 2,11–2,51) в Германии. Частота кровотечений, приведших к госпитализации, составила 0,31 (95 % ДИ 0,23–0,42) на 100 пациенто-лет для внутричерепных кровотечений, 0,89 (95 % ДИ 0,67–1,17) для желудочно-кишечных кровотечений, 0,44 (95 % ДИ 0,26–0,74) для мочеполовых кровотечений и 0,41 (95 % ДИ 0,31–0,54) для других кровотечений.

Особые группы пациентов

Влияние на скорректированный интервал QT

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

Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе и с высоким риском тромбоэмболических событий, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром (положительный результат для всех трех тестов на антифосфолипидный синдром: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты тромбоэмболических событий у пациентов в

группе ривароксабана по сравнению с терапией варфарином. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2,0–3,0). Тромбоэмболические события произошли у 12 % пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 ишемических инсульта и 3 инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, события не были зарегистрированы. Большое кровотечение произошло у 4 пациентов (7 %) из группы ривароксабана и 2 пациентов (3 %) из группы варфарина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

При приеме ривароксабана внутрь в виде таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг препарат всасывается практически полностью и характеризуется высокой биодоступностью (80–100 %) независимо от приема пищи. Совместный с пищей прием ривароксабана в дозе 2,5 мг и 10 мг не влияет на AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и $C_{\max}$ (максимальная концентрация). Ривароксабан в форме таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг может назначаться для приема во время еды или независимо от приема пищи.

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

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

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение в 29 % и 56 % в AUC и $C_{\max}$, соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки. Экспозиция препарата в большей степени уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую

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

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

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

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

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены.

Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. Период полувыведения после внутривенного введения дозы 1 мг составляет около 4,5 часов. После перорального приема элиминация ограничена скоростью всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов – у пожилых пациентов.

Пол

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено.

Лица пожилого возраста

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

Масса тела

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

Межэтнические различия

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых.

У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Значение несвязанной AUC было повышено в 2,6 раза. Скорость выведения ривароксабана почками у таких пациентов была снижена также, как и у пациентов со средней степенью почечной недостаточности.

Данные по пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев; протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более

тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

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

Почечная недостаточность

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

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

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза, соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КлКр <15 мл/мин отсутствуют.

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

Не рекомендуется применять Ксилтесс у пациентов с КлКр <15 мл/мин.

Препарат Ксилтесс следует применять с осторожностью у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин. (см. раздел 4.4).

Фармакокинетические данные у пациентов

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

Фармакокинетическая - фармакодинамическая зависимость

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и конечными

фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) и результат HepTest) оценивалось при приеме ривароксабана в широком диапазоне доз (от 5 до 30 мг два раза в день).

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели $E_{\max}$. Модель линейной регрессии лучше демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением протромбинового времени. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin исходное значение протромбинового времени составило около 13 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.

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (Vivapur 301).

Целлюлоза микрокристаллическая (Vivapur 302).

Натрия кроскармеллоза (AC-DI-SOL SD 711).

Гидроксипропилцеллюлоза.

Натрия лаурилсульфат.

Магния стеарат.

Кремния диоксид коллоидный безводный.

Оболочка

Гидроксипропилметилцеллюлоза.

Полиэтиленгликоль 3350.

Тальк.

Титана диоксид (E171).

Краситель железа оксид красный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Измельченные таблетки

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке картонной) с целью защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в блистере из комбинированной пленки «cold» (ОПА/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевая фольга.

1 блистер по 10 таблеток, 2 или 7 блистеров по 14 таблеток помещают вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Измельчение таблеток

Таблетка препарата Ксилтесс может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды и введена через назогастральный или желудочный зонд для кормления после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо смыть остатки препарата со стенок зонда водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После

приема таблеток ривароксабана дозировкой 10 мг незамедлительный прием энтерального питания не требуется.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30–38.

Телефон: (+36–1) 803–5555.

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, этаж 13, блок В.

Телефон: +7 (495) 363–39–66.

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Казахстан

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Казахстан

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г.

Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33.

Электронная почта: egis@egis.kz

Республика Беларусь

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А.

Телефон: (017) 380–00–80, (017) 227–35–51, (017) 227–35–52.

Факс: (017) 227–35–53.

Электронная почта: info@egis.by

Республика Армения

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения

0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж.

Телефон: +374–10–574509.

Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004676)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 20.02.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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