

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС

Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: ривароксабан 15 мг или 20 мг;

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силицированная (в том числе: целлюлоза микрокристаллическая 75,26 мг или 100,35 мг, кремния диоксид коллоидный 1,54 мг или 2,05 мг) 76,80 мг или 102,40 мг, лактозы моногидрат 50,00 мг или 66,66 мг, повидон К-30 3,2 мг или 4,27 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, примогель) 3,0 мг или 4,0 мг, натрия лаурилсульфат 0,5 мг или 0,67 мг, магния стеарат 1,5 мг или 2,0 мг.

Пленочная оболочка: гипромеллоза 4,2 мг или 5,6 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 1,2 мг или 1,6 мг, тальк 1,26 мг или 1,68 мг, титана диоксид 0,84 мг или 1,12 мг.

Описание:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклой формы. На поперечном разрезе ядра таблеток имеют белый или почти белый цвет.

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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, что приводит к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II), а также не продемонстрировал влияния на

тромбоциты.

Фармакодинамические эффекты

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

У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95-перцентили для ПВ (Neoplastin) через 1-4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 10 до 50 секунд у пациентов со средней степенью нарушения функции почек, принимающих 15 мг один раз в день. В промежутке через 16-36 часов после приема таблетки 5/95-перцентили варьируют от 12 до 26 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 12 до 26 секунд у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в день.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии и профилактики рецидивов ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии, 5/95-перцентили для ПВ (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. В промежутке через 8-16 часов после приема таблетки 5/95-перцентили варьируют от 14 до 24 секунд у пациентов, принимающих 15 мг два раза в день, и через 18-30 часов после приема таблетки – от 13 до 20 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день.

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 ПВ (Neoplastin), примерно на 1,0 секунду в течение 30 минут по сравнению со снижением примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, 3-факторный концентрат протромбинового комплекса оказал более сильное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем

четырёхфакторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел «Передозировка»).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения препаратом РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного антифактора Ха теста (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Дети

ПВ (Neoplastin), АЧТВ и значения концентрации ривароксабана, измеренные с помощью калиброванного количественного антифактора Ха теста, тесно коррелируют с концентрациями в плазме крови у детей. Корреляция между концентрацией антифактора Ха и плазменной концентрацией является линейной с наклоном, близким к 1. Могут возникать индивидуальные расхождения с более высокими или более низкими значениями концентрации антифактора Ха по сравнению с соответствующими концентрациями в плазме крови. В период лечения препаратом РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена в мкг/л при помощи калиброванного количественного антифактора Ха теста (см. таблицу 3 в разделе «Фармакологические свойства/Фармакокинетика» для диапазонов наблюдаемых концентраций ривароксабана в плазме крови у детей). При использовании антифактора Ха теста для количественной оценки концентрации ривароксабана в плазме крови у детей необходимо учитывать нижний предел количественной оценки. Пороговые значения для событий эффективности или безопасности не установлены.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей

Было проведено 6 открытых мультицентровых исследований среди детской популяции, в которые в общем были включены 727 детей с подтвержденной острой венозной тромбоэмболией (ВТЭ), из которых 528 получили ривароксабан. Доза ривароксабана, которая применялась в педиатрической популяции, была скорректирована по массе тела и эквивалентна по фармакологическому действию дозе 20 мг один раз в день, что подтверждено в исследовании III фазы (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

EINSTEIN Junior - рандомизированное, открытое многоцентровое клиническое исследование III фазы с активным контролем с участием 500 пациентов (в возрасте от рождения до

<18 лет) с подтвержденной острой ВТЭ, из которых 276 детей были в возрасте от 12 до <18 лет, 101 ребенок - от 6 до <12 лет, 69 детей - от 2 до <6 лет и 54 ребенка в возрасте до 2 лет. ВТЭ классифицировалась как катетер-ассоциированная ВТЭ или как тромбоз церебральных венозных синусов (или тромбоз вен головного мозга или пазух) или как другая ВТЭ, включая ТГВ и тромбоз легочной артерии (не катетер-ассоциированная ВТЭ). Наиболее распространенной ВТЭ в подгруппе детей от 12 до <18 лет была катетер-ассоциированная ВТЭ (была зарегистрирована у 211 детей; что составило 76,4%); в подгруппе детей от 6 до <12 лет и в подгруппе от 2 до <6 лет – тромбоз вен головного мозга или пазух (у 48 детей (47,5%) и у 35 детей (50,7%) соответственно); в подгруппе детей младше 2 лет – также катетер-ассоциированная ВТЭ (у 37 детей (68,5%)). В подгруппе ривароксабана не было детей младше 6 месяцев с тромбозом церебральных венозных синусов. 22 пациента из всех пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов имели инфекцию центральной нервной системы (13 пациентов в группе ривароксабана и 9 пациентов в группе сравнения). ВТЭ была спровоцирована постоянными или временными факторами риска или их совокупностью у 438 (87,6 %) детей.

Пациенты получали начальное лечение терапевтическими дозами нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса в течение, по крайней мере, 5 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу ривароксабана в дозе, скорректированной по массе тела, или в группу сравнения, получавшую стандартную терапию (гепарины, антагонисты витамина К (АВК)) в течение основного периода лечения, составившего 3 месяца (1 месяц для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ). В случае клинической осуществимости в конце основного периода лечения проводилась повторная визуализация сосудов; первичная проводилась на этапе включения в исследование. После этого прием исследуемого препарата мог быть прекращен или, по усмотрению исследователя, продолжался до 12 месяцев (для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированным тромбозом до 3 месяцев).

Первичной конечной точкой эффективности была частота симптоматического рецидива ВТЭ. Основная конечная точка безопасности была комбинированная. Она включала частоту большого кровотечения и частоту клинически значимого небольшого кровотечения. Все ключевые конечные точки эффективности и безопасности централизованно оценивались независимым комитетом, для которого было заслеплено распределение пациентов по группам лечения. Ключевые результаты эффективности и безопасности приведены в таблицах 1 и 2 ниже.

Рецидив ВТЭ встречался у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 5 из 165 пациентов в группе сравнения.

Комбинированная частота большого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения отмечалась у 10 из 329 пациентов (3%), получавших ривароксабан, и у 3 из 162 пациентов (1,9%), получавших препарат сравнения. Чистая клиническая выгода (комбинированная частота симптоматического рецидива ВТЭ и большого кровотечения) отмечена у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 7 из 165 пациентов в группе сравнения. Реканализация тромба (рассасывание тромба с восстановлением просвета сосуда) при повторной визуализации наблюдалась у 128 из 335 пациентов при лечении ривароксабаном и у 43 из 165 пациентов в группе сравнения. Эти результаты были в целом сопоставимыми у детей разных возрастных групп. В группе ривароксабана было 119 детей (36,2%) с кровотечением, возникшим в результате терапии, а в группе сравнения – 45 детей (27,8%).

Таблица 1. Результаты профиля эффективности в конце основного периода лечения

Событие	Ривароксабан (n=335*)	Препарат сравнения (n=165*)
Рецидив ВТЭ (первичная конечная точка эффективности)	4 (1,2%, 95%ДИ 0,4 % - 3,0 %)	5 (3,0%, 95% ДИ 1,2%-6,6%)
Комбинированная конечная точка: симптоматический рецидив ВТЭ + бессимптомное ухудшение при повторной визуализации	5 (1,5%, 95%ДИ 0,6 % - 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % ДИ 1,6%-7,6%)
Комбинированная конечная точка: симптоматический рецидив ВТЭ + бессимптомное ухудшение + отсутствие изменений при повторной визуализации	21 (6,3 %, 95 % ДИ 4,0 % - 9,2 %)	19 (11,5%, 95 % ДИ 7,3%-17,4%)
Реканализация при повторной визуализации	128 (38,2 %, 95 % ДИ 33,0%-43,5%)	43 (26,1 %, 95%ДИ 19,8%-33,0%)
Чистая клиническая выгода (комбинированная конечная точка): симптоматический рецидив ВТЭ + большое кровотечение	4 (1,2%, 95%ДИ 0,4%-3,0%)	7 (4,2 %, 95 % ДИ 2,0 % - 8,4 %)
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) со смертельным или несмертельным исходом	1 (0,3 %, 95 % ДИ 0,0% - 1,6%)	1 (0,6 %, 95 % ДИ 0,0%-3,1 %)

* полная выборка анализа, т.е. все дети, которые были рандомизированы
ДИ - доверительный интервал

Таблица 2. Результаты профиля безопасности в конце основного периода лечения

Событие	Ривароксабан (n=329*)	Препарат сравнения (n=162*)
---------	--------------------------	--------------------------------

Комбинированная первичная конечная точка безопасности: большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение	10 (3,0%, 95%ДИ 1,6%-5,5%)	3 (1,9%,95%ДИ 0,5 % - 5,3 %)
Большое кровотечение	0 (0,0 %, 95 % ДИ 0,0%-1,1 %)	2 (1,2%,95%ДИ 0,2 % - 4,3 %)
Любое кровотечение, возникшее в результате терапии	119 (36,2%)	45 (27,8 %)

* выборка для анализа безопасности, т.е. все дети, которые были рандомизированы и получили по крайней мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата

Профили эффективности и безопасности ривароксабана были в целом сопоставимыми у педиатрической популяции с ВТЭ и взрослой популяции с ТГВ/ТЭЛА, однако, соотношение субъектов с любым кровотечением было выше в педиатрической популяции с ВТЭ по сравнению со взрослой популяцией с ТГВ/ТЭЛА.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

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 тромбозэмболических 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 тромбозэмболических 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 КЛКр<50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2,0-3,0). Тромбозэмболические 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 у 2 пациентов (3%) из группы варфарина.

Фармакокинетика

Абсорбция и биодоступность

Представленная ниже информация основана на данных, полученных в исследованиях у взрослой популяции.

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, при этом его биодоступность высокая (80-100%) независимо от приема пищи. Прием таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг с едой не влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (AUC) и $C_{\max}$ ривароксабана.

В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме таблеток дозировкой 20 мг натошак наблюдалась биодоступность 66%. При приеме таблеток ривароксабана дозировкой 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом таблетки натошак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. Препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один раз в день при приеме натошак. В условиях приема ривароксабана в виде таблеток дозировкой 10 мг, 15 мг и 20 мг во время еды наблюдается дозозависимость. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограниченную растворением, с уменьшенной биодоступностью и сниженной скоростью абсорбции при повышении дозы.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет 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 высвобождении гранулята ривароксабана в проксимальном отделе тонкой кишки в сравнении 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.

Дети

Дети получали ривароксабан в виде таблеток или суспензии для приема внутрь во время

или сразу после кормления или приема пищи, вместе с обычной порцией жидкости для обеспечения надлежащего дозирования у детей. Как у взрослых, так и у детей ривароксабан быстро всасывается после перорального приема в виде таблеток или суспензии для приема внутрь. Не отмечалось разницы ни в скорости, ни в степени всасывания между таблетками и суспензией для приема внутрь. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения отсутствуют, поэтому абсолютная биодоступность ривароксабана у детей неизвестна. Было обнаружено снижение относительной биодоступности при увеличении доз (в мг/кг массы тела), на основании чего можно сделать предположение об ограничениях абсорбции для более высоких доз, даже при приеме с пищей. Ривароксабан в виде таблеток дозировкой 15 мг или 20 мг следует принимать во время кормления или во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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.

Дети

Специфичные в отношении детей данные о связывании ривароксабана с белками плазмы отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. V_{ss} у детей (возрастной диапазон от 0 до <18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 113 л для субъекта с массой тела 82,8 кг.

Метаболизм и выведение

При приеме внутрь у взрослых пациентов приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся 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-gr (P-гликопротеина) и Vcgr (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаруже-

ны. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. После внутривенного введения 1 мг ривароксабана период полувыведения составляет около 4,5 часов. После перорального приема скорость абсорбции ограничивается. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пациентов пожилого возраста.

Дети

Специфичные в отношении детей данные о метаболизме отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. Клиренс у детей (возрастной диапазон от 0 до <18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 8 л/ч для субъекта с массой тела 82,8 кг. Средние геометрические значения периода полувыведения ($T_{1/2}$), рассчитанные с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, уменьшаются с уменьшением возраста и варьируются от 4,2 часа у подростков до примерно 3 часов у детей в возрасте 2 - 12 лет, до 1,9 и 1,6 часа у детей в возрасте 0,5 - <2 лет и менее 0,5 года, соответственно.

Особые группы пациентов

Пол

У взрослых пациентов не было клинически значимых различий фармакокинетики у мужчин и женщин. Анализ полученных данных не выявил существенных различий в экспозиции ривароксабана у детей разного пола.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста 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. Коррекция дозы не требуется.

Масса тела

У взрослых пациентов 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%) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У детей доза ривароксабана определяется в зависимости от массы тела. Анализ данных, полученных для детской популяции, не выявил значимого влияния недостаточной массы тела или ожирения на экспозицию ривароксабана.

Межэтнические различия

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

Анализ полученных данных не выявил значимых межэтнических различий в экспозиции ривароксабана у детей японской, китайской или азиатской этнической принадлежности за пределами Японии и Китая по сравнению с общей педиатрической популяцией.

Пациенты с нарушением функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику ривароксабана изучалось у взрослых пациентов, распределенных в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом, цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, наиболее важным следствием нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Так как этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечения.

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 испытуемых (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. У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек средней степени. Данные по пациентам с нарушением функции печени класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев; увеличение ПВ было в схожей степени увеличено в 2,1 раза. При помощи измерения ПВ оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты с нарушением функции печени средней степени более

чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров между концентрацией и ПВ.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).

Клинические данные о применении ривароксабана у детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

У взрослых пациентов со сниженной функцией почек отмечалось увеличение экспозиции ривароксабана, что оценивалось по клиренсу креатинина (КлКр).

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин) и тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение AUC. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин) и тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) общее подавление активности фактора Ха увеличивалось 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ вследствие действия фактора Ха 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 с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов. Данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов.

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

В связи с основным заболеванием пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр <30 мл/мин) подвержены высокому риску и кровотечений, и тромбозов.

Отсутствуют клинические данные о применении ривароксабана у детей в возрасте 1 года и старше со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <50 мл/мин/1,73 м²).

Совместное применение с мощными индукторами CYP3A4

В исследовании I фазы с участием взрослых пациентов совместное применение риварокс-

абана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Фармакокинетика и фармакодинамика при адаптированном режиме дозирования ривароксабана (30 мг два раза в день в течение первых трех недель лечения с последующим переходом на 20 мг два раза в день) изучались в исследовании IIa фазы с участием 19 взрослых пациентов с ТГВ или ТЭЛА, одновременно получающих терапию мощными индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеина (рифампицином или фенитоином). Адаптированный режим дозирования у данных пациентов приводил к экспозиции и фармакодинамике, сопоставимым с таковыми у пациентов с ТГВ (получавших ривароксабан в дозе 15 мг два раза в день в течение первых трех недель лечения с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день) без сопутствующего приема мощных индукторов CYP3A4.

Данные о совместном применении ривароксабана и мощных индукторов CYP3A4 у детей отсутствуют.

Фармакокинетические данные у пациентов

У взрослых пациентов, получающих ривароксабан в дозе 20 мг для лечения острого ТГВ один раз в сутки, геометрическое среднее концентраций (90% ДИ) через 2-4 часа и примерно через 24 часа после приема препарата (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям) составило 215 (22-535 мкг/л) и 32 (6-239) мкг/л, соответственно.

Геометрическое среднее концентраций (90% ДИ) в интервалах времени отбора проб, примерно соответствующих максимальной и минимальной концентрации в интервале дозирования, у детей с острой ВТЭ, получающих ривароксабан в дозе, зависящей от массы тела, для получения экспозиции, соответствующей таковой у взрослых пациентов с острым ТГВ, получающих дозу 20 мг 1 раз в день, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сводная статистика (геометрическое среднее (90% ДИ)) равновесных концентраций ривароксабана в плазме крови (мкг/л) в зависимости от режима дозирования и возраста

Временные интервалы							
Один раз в день	N	от 12 до <18 лет	N	от 6 до <12 лет			
2,5-4 часа спустя	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)			

20-24 часа спуска	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
Два раза в день	N	от 12 до <18 лет	N	от 6 до <12 лет	N	от 0,5 до <2 лет		
2,5-4 часа спуска	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	н.р.		
10-16 часов спуска	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (н.р.-н.р.)		
Три раза в день	N	от 2 до <6 лет	N	от рождения до <2 лет	N	от 0,5 до <2 лет	N	от рождения до <0,5 лет
0,5-3 часа спуска	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 часов спуска	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

н.р. - не рассчитывалось

Значения ниже нижнего предела количественного определения (НПКО) были заменены на 1/2 НПКО для расчета статистики (НПКО = 0,5 мкг/л).

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

При приеме ривароксабана в дозе от 5 до 30 мг два раза в сутки оценивалось соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, ПВ, АЧТВ и результат HepTest).

Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели $E_{\max}$. Модель линейных отрезков демонстрирует взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и значением ПВ. Угол наклона значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения ПВ. При использовании набора Neoplastin базовая линия ПВ составила около 13 секунд с уклоном около 3-4 секунд (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов.

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена по показанию профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения.

Показания к применению

Лекарственный препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС показан к применению у взрослых, детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг.

Взрослые

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения;

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Дети и подростки до 18 лет с массой тела от 30 кг

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Противопоказания

- гиперчувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная язва желудка или 12-перстной кишки, наличие 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, 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 «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют);
- редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);

- препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела менее 30 кг;
- препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела менее 50 кг.

С осторожностью

С осторожностью следует применять препарат:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- при лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- при лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»);
- у детей и подростков со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <50 мл/мин/1,73 м²) (клинические данные отсутствуют);
- у пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибиторы агрегации тромбоцитов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН);
- у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные в исследованиях на животных, показали репродуктивную токсичность.

Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксан противопоказан во время беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.

Грудное вскармливание

Эффективность и безопасность ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»). Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении терапии.

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Взрослые

Внутрь.

Препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед применением и пероральным приемом. После приема измельченной таблетки препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Измельченная таблетка препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС может быть введена через желудочный зонд. Таблетка препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды и введена через назогастральную трубку или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС необходимо смыть остатки препарата со стенок трубки водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать приема ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После приема измельченной таблетки препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС 15 мг и 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

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

Дети с массой тела не менее 30 кг

Внутрь.

Пациент должен проглатывать таблетку с жидкостью. Препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС следует принимать во время еды (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

Если у пациента наблюдается рвота сразу или в течение 30 минут после приема дозы, необходим прием новой дозы. Однако, если пациента вырвало позднее 30 минут после приема дозы, повторного приема дозы не требуется, и следующая доза должна быть получена по расписанию.

Нельзя делить таблетку с целью получения части дозы от таблетки.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, ривароксабан должен быть принят в форме суспензии для приема внутрь. Если суспензия для приема внутрь не доступна в настоящий момент, назначают прием таблетки дозировкой 15 мг или 20 мг, которая измельчена и смешана с водой или яблочным пюре, непосредственно перед применением и пероральным приемом.

Измельченная таблетка препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС может быть введена через назогастральную трубку или желудочный зонд (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Таблетка препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС может быть измельчена, суспендирована в 50 мл воды и введена через назогастральную трубку или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После приема препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС необходимо смыть остатки препарата со стенок трубки водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать приема ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После приема измельченной таблетки препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС 15 мг и 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

Измельченная таблетка ривароксабана стабильна в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения у взрослых

Рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в день, что также является рекомендован-

ной максимальной суточной дозой.

Для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день.

Продолжительность лечения: терапия препаратом РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск кровотечения (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Действия при пропуске приема дозы

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых

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 серьезными обратимыми факторами риска (т.е. предшествующее серьезное хирургическое вмешательство или травма). Более длительный период лечения должен быть рассмотрен для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, не связанными с серьезными 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 ТГВ или ТЭЛА) рекомендованная доза ривароксана составляет 10 мг* один раз в день. Пациентам с высоким риском рецидивирующего ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидивирующий ТГВ или ТЭЛА при длительном применении ривароксана в качестве вторичной профилактики в дозировке 10 мг* один раз в день, необходимо назначать препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС в дозировке 20 мг один раз в день.

Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательной оценки пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. раздел «С осторожностью»).

Таблица 4.

	Период	Схема приема	Суммарная суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА	От 1 до 21 дня	15 мг два раза в день	30 мг
	С 22 дня	20 мг один раз в	20 мг

		день	
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 10 мг следует применять препарат другого производителя в соответствующей дозировке.

Максимальная суточная доза составляет 30 мг (по 15 мг два раза в день) в течение первых 3 недель лечения и максимум 20 мг при дальнейшем применении препарата.

Действия при пропуске приема дозы

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

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования один раз в день, пациент должен немедленно принять таблетку препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу в один день для компенсации пропущенной дозы.

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков

Режим дозирования

Начало терапии препаратом РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС

Лечение препаратом РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакодинамика»).

Подходящая доза

Дозу препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС для детей и подростков рассчитывают в зависимости от массы тела:

- масса тела от 30 кг до 50 кг: рекомендованная доза 15 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- масса тела 50 кг или более: рекомендованная доза 20 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- для пациентов с массой тела менее 30 кг необходимо применять препарат в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь.

На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения оптимальной терапевтической дозы. Увеличение дозы

должно происходить только на основании изменения массы тела.

Продолжительность лечения

Терапия препаратом РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС у детей и подростков должна продолжаться по крайней мере в течение 3 месяцев. Длительность лечения может быть увеличена до 12 месяцев в случае клинической необходимости. Данные в пользу снижения дозы у детей после 6 месяцев терапии отсутствуют. Соотношение «польза-риск» при длительности терапии свыше 3 месяцев должно оцениваться индивидуально, принимая во внимание риск рецидива тромбоза и потенциальный риск кровотечения.

Действия при пропуске приема дозы

Пропущенную дозу необходимо принять сразу, как только факт пропуска дозы будет установлен, но только если это произошло в тот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить дозу и продолжить прием на следующий день в соответствии с предписанием врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Переход с лечения АВК на препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС при величине МНО $\leq 3,0$.

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых, а также при лечении ВТЭ и профилактике рецидивов ВТЭ у детей следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС при величине МНО $\leq 2,5$.

При переходе пациентов с АВК на препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС после приема препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности ривароксабана и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Переход с препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС на лечение АВК

Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время перехода с препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС на альтернативный антикоагулянт. Следует отметить, что ривароксабан может способствовать повышению МНО.

Взрослым пациентам, переходящим с ривароксабана на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$. 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 ривароксабана и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС. После прекращения применения ривароксабана значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы «Фармакологические свойства/Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Детям, переходящим с препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС на АВК, необходимо продолжать прием ривароксабана в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней совместного применения следует измерить величину МНО до приема следующей запланированной дозы препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС. Совместное применение ривароксабана и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$. После прекращения применения препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС

У взрослых и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, применение ривароксабана следует начинать за 0–2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить ривароксабан и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, в том числе с циррозом печени и нарушением функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. разделы «Фармакологические свойства/Фармакокинетика», «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме крови у пациентов с тяжелой степенью нарушения

функции почек (КлКр 15-29 мл/мин). Для этой категории пациентов препарат Ривароксабан ЛЕКАС следует применять с осторожностью.

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. разделы «Фармакологические свойства/Фармакокинетика», «Противопоказания», «Особые указания»).

При назначении препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС пациентам со средней (КлКр 30-49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15-29 мл/мин) степенью нарушения функции почек необходимо следовать рекомендациям ниже:

- при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
- при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА рекомендованная доза препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС составляет 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС составит 20 мг один раз в день, возможно, предусмотреть снижение дозы до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и не изучались в клинических исследованиях (см. разделы «Особые указания», «Фармакологические свойства»). Если рекомендуемая доза составляет 10 мг в день (для другого препарата ривароксабана), коррекции дозы не требуется.

При назначении препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС пациентам с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Дети

У детей и подростков с легкой степенью нарушения функции почек (СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы не требуется на основании данных исследований во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС не рекомендуется к применению у детей со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <50 мл/мин/1,73 м²) в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел «Особые указания»).

Возраст/Пол

Коррекции дозы в зависимости от возраста и пола пациента не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Масса тела

Коррекции дозы у взрослых в зависимости от массы тела не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Доза у детей определяется в зависимости от массы тела.

Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии

Лечение препаратом РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение ривароксабаном должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии (см. раздел «Фармакологические свойства»). Для всех пациентов перед кардиоверсией должно быть получено подтверждение о том, что пациент принял препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС в соответствии с предписанием. При принятии решений о начале и продолжительности лечения следует принимать во внимание действующие руководства и рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающимся кардиоверсии.

Профилактика инсульта у пациентов с ФП, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием

Решение о выборе дозы препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС 20 мг или 15 мг один раз в день (15 мг или 10 мг (для другого препарата ривароксабана) при КлКр 30-49 мл/мин, соответственно) принимается лечащим врачом. Имеются ограниченные данные об опыте применения ривароксабана в уменьшенной дозе 15 мг один раз в день (или 10 мг (для другого препарата ривароксабана) один раз в день для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y₁₂ в течение максимум 12 месяцев у пациентов с ФП неклапанного происхождения, которым необходим прием пероральных антикоагулянтов и перенесших ЧКВ со стентированием (см. разделы «Фармакологические свойства/Фармакодинамика», «Особые указания»). Через 12 месяцев терапии следует прекратить прием ингибитора рецептора P2Y₁₂ и продолжить монотерапию ривароксабаном с использованием стандартных дозировок для пациентов с ФП неклапанного происхождения (см. подразделы «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения», «Пациенты с нарушением функции почек»).

Дети

Эффективность и безопасность ривароксабана у детей в возрасте от 0 до <18 лет не установлена по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения. В связи с отсутствием клинических данных, препарат

РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет, кроме применения по показанию лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в двадцати исследованиях III фазы с участием 70021 взрослого пациента, принимавшего ривароксабан, а также в двух исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы, проведенных среди детской популяции и включавших суммарно 412 пациентов. Информация об исследованиях III фазы представлена в таблице ниже.

Таблица 5. Число пациентов, участвовавших в исследовании и принявших как минимум одну дозу ривароксабана, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы, проведенных среди взрослой и детской популяций

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Число пациентов*	Суммарная суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1–4)	6097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)	3997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	6790	День 1-21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев терапии: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения (ROCKET-AF, J-ROCKET)	7750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) (ATLAS ACS TIMI 51)	10225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с АСК или АСК с клопидогрелом или тиклопиди-	31 месяц

		НОМ	
Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) (COMPASS)	18244	5 мг в комбинации с АСК 100 мг или 10 мг в монотерапии	47 месяцев
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с недавно перенесенным эмболическим инсультом с неустановленным источником эмболии (NAVI-GATE ESUS)	3562	15 мг один раз в день	24 месяца
Профилактика событий симптоматической ВТЭ и смертей, связанных с ВТЭ, в течение 45 дней после выписки из больницы у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям с высоким риском ВТЭ (MARINER)	5982	10 (или 7,5) мг один раз в день	45 дней
Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтвержденной ИБС после эпизода декомпенсированной сердечной недостаточности (COMMANDER HF)	2499	2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК 100 мг	42 месяца (или >1260 дней)
Снижение комбинированной частоты рецидива ТГВ, ТЭЛА и ВТЭ-ассоциированной смерти у взрослых пациентов с различными типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI)	405	10 мг один раз в день	6,9 месяцев (или 207 дней)
Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан (+ АСК), по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения (АСК + клопидогрел) у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана (TAVR) для улучшения клинических	801	10 мг один раз в день + низкая доза АСК/последние 90 дней 10 мг в монотерапии	24 месяца (или 720 дней)

исходов (GALILEO)			
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (EINSTEIN Junior Phase III)	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения воздействия, аналогичного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ и ТЭЛА	12 месяцев
Профилактика атеротромботических событий после недавней реваскуляризации нижней конечности у пациентов с симптомным ЗПА (VOYAGER PAD)	3256	2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК 100 мг	42 месяца

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

Таблица 6. Частота возникновения кровотечений и анемии у пациентов, получавших лечение ривароксабаном в клинических исследованиях III фазы

Клиническое состояние, при котором проводилось исследование III фазы	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава (RECORD 1–4)	6,8 %	5,9 %
Профилактика ВТЭ у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов (MAGELLAN)	12,6 %	2,1 %
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	23 %	1,6 %
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения (ROCKET AF, J-ROCKET)	28 событий на 100 пациенто-лет	2,5 события на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов после ОКС (ATLAS ACS TIMI 51)	22 события на 100 пациенто-лет	1,4 события на 100 пациенто-лет
Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА (COMPASS)	6,7 события на 100 пациенто-лет	0,15 события на 100 пациенто-лет*

Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с недавно перенесенным эмболическим инсультом с неустановленным источником эмболии (NAVIGATE ESUS)	12,4%	0,3%*
Профилактика событий симптоматической ВТЭ и смертей, связанных с ВТЭ, в течение 45 дней после выписки из больницы у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям с высоким риском ВТЭ (MARINER)	3,0%	<0,1%*
Снижение риска смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью и подтвержденной ИБС после эпизода декомпенсированной сердечной недостаточности (COMMANDER HF)	11,5%	1,4%*
Снижение комбинированной частоты рецидива ТГВ, ТЭЛА и ВТЭ-ассоциированной смерти у взрослых пациентов с различными типами рака и высоким риском ВТЭ (CASSINI)	23,2%	14,1%*
Изучение антитромботической стратегии лечения, включавшей ривароксабан (+АСК), по сравнению с антиагрегантной стратегией лечения (АСК+ клопидогрел) у пациентов после транскатетерной замены аортального клапана (TAVR) для улучшения клинических исходов (GALILEO)	25,6%	2,4%*
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии (EINSTEIN Junior Phase III)	39,5%	4,6%
Профилактика атеротромботических событий после недавней реваскуляризации нижней конечности у пациентов с симптомным ЗПА (VOYAGER PAD)	16,9% или 8,38 события на 100 пациенто-лет	1,5%* или 0,74 события на 100 пациенто-лет*

* при сборе данных о нежелательных явлениях (НЯ) применялся предустановленный выборочный подход

Табличное представление нежелательных реакций (НР)

Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций (НЛР), возникавших у детей и взрослых при использовании ривароксабана, приведена в таблице ниже. В рамках каждой группы, выделенной по частоте, НЯ представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота встречаемости определяется как: очень часто: ($\geq 1/10$), часто: (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто: (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко: (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Таблица 7. Все возникшие на фоне лечения НЛР, зарегистрированные у взрослых пациентов в клинических исследованиях III фазы (кумулятивные данные RECORD 1-4,

ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS и EINSTEIN (DVT/PE/Extension CHOICE), COMPASS*, NAVIGATE ESUS*, MARINER*, COMMANDER HF*, CASSINI*, GALILEO*, VOYAGER PAD*, у детей в двух клинических исследованиях II фазы и одном исследовании III фазы EINSTEIN Junior)

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)	Тромбоцитоз (включая повышенное содержание тромбоцитов) ^A	
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергическая реакция, аллергический дерматит	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Внутричерепные кровоизлияния, обморок	
Нарушения со стороны органа зрения	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов	Выраженное снижение артериального давления, гематома		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение, кровохарканье		
Желудочно-кишечные нарушения	Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в ЖКТ и боль в животе, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A	Сухость во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Нарушение функции печени	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в конечностях ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию ^В), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины) ^А		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка ^А , периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек ^А
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^А , повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ^А , повышение активности липазы ^А , повышение активности амилазы ^А , повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) ^А	Повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома	Выделение секрета из раны ^А	Сосудистая псевдоаневризма ^С

^А – наблюдались после больших ортопедических операций на нижних конечностях;

^В – наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

^С – наблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных вмешательств).

* применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по НЯ. На основании анализа данных исследований III фазы частота НЛР не повысилась, и никаких новых НЛР идентифицировано не было.

Описание отдельных НР

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) варьируется в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел «Передозировка/Лечение кровотечений»). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, 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. Риск развития кровотечений может увеличиваться у определенных групп пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел «Особые указания/Риск кровотечения»). 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 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. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Дети

Оценка профиля безопасности у детей и подростков основана на данных по безопасности открытых исследований с активным контролем (двух исследований II фазы и одного III фазы) с участием пациентов в возрасте от рождения до <18 лет. Результаты профиля безопасности были в целом сопоставимы в группах ривароксабана и препаратов сравнения в различных возрастных группах детей. В целом профиль безопасности у 412 детей и подростков, получавших ривароксабан, был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому во взрослой популяции, и сохранялся вне зависимости от возраста, хотя оценка ограничена небольшим количеством пациентов.

Головная боль (очень часто, 16,7%), лихорадка (очень часто, 11,7%), носовое кровотечение (очень часто, 11,2%), рвота (очень часто, 10,7%), тахикардия (часто, 1,5%), повышение концентрации билирубина (часто, 1,5%) и конъюгированного билирубина (редко, 0,7%) регистрировались в педиатрической популяции чаще, чем во взрослой. Как и во взрослой популяции, меноррагия наблюдалась у 6,6% (часто) девочек-подростков после менархе. Тромбоцитопения, наблюдаемая в рамках пострегистрационного мониторинга во взрослой популяции, в клинических исследованиях среди педиатрической популяции наблюдалась

часто (4,6%). НЛР у детей были в основном от легкой до умеренной степени тяжести.

Передозировка

У взрослых пациентов были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет развития кровотечений или других неблагоприятных реакций (см. раздел «Передозировка/Лечение кровотечений»). В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

Данные о случаях передозировки у детей ограничены. Данные о дозах, превышающих терапевтические, у детей отсутствуют.

В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно применять активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить лечение данным препаратом. Период полувыведения ривароксабана у взрослых составляет приблизительно 5-13 часов. Период полувыведения у детей, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, короче, чем у взрослых (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»). Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно применять соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты, такие, как концентрат протромбинового комплекса, активированный концентрат факторов протромбинового комплекса или рекомбинантный VIIa фактор. Взрослым также может быть назначен андексанет альфа, являющийся специфическим антитодом ингибиторов фактора Ха, при его наличии. Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакодинамика»). Андексанет альфа, являющийся специфическим антитодом ин-

гибиторов фактора Ха, не разрешен к применению у детей.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан. Отсутствует опыт применения данных препаратов у детей, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Степень межлекарственных взаимодействий ривароксабана с сопутствующей терапией у детей неизвестна. Приведенные ниже данные о взаимодействии, полученные у взрослых пациентов, и предупреждения в разделе «Особые указания» должны быть приняты во внимание для педиатрической популяции.

Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Bcrp (P-гликопротеина/белка устойчивости к раку молочной железы).

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Одновременное применение ривароксабана и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса ривароксабана и, таким образом, значительно увеличить его системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг один раз в день) или ритонавира (600 мг два раза в день) приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6 раза/2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7 раза/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамического действия препарата, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется 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 «Особые указания»).

Ожидается, что другие активные вещества, сильно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана, или CYP3A4 или P-gp, в меньшей степени увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Кларитромицин (500 мг два раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1,5 раза и C_{max}

ривароксабана 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 «Особые указания»).

Эритромицин (500 мг три раза в день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений 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 (КлКр 50-80 мл/мин) эритромицин (500 мг три раза в день) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза или $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин) эритромицин вызывал увеличение значений 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 «Особые указания»).

Флуконазол (400 мг один раз в день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней равновесной AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней $C_{\max}$ 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 «Особые указания»).

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина натрия (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 (ПВ, АЧТВ). Эноксапарин натрия не изменял фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного применения ривароксабана (15 мг) и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдель-

ных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

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

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

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении ривароксабана с НПВП (включая АСК) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения (см. раздел «Особые указания»).

СИОЗС/СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, возможно увеличение риска кровотечения у пациентов, одновременно применяющих ривароксабан с СИОЗС или 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

Переход пациентов с АВК 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 ПВ/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 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, PiCT и HerTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все результаты анализов (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на эндогенный потенциал тромбина) отражают только влияние ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при $C_{\text{проме-жуг.}}$ ривароксабана (спустя 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный период.

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинети-

ческих взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

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

Прочая сопутствующая терапия

Никаких клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина), аторвастатином (субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина) или омепразолом (ингибитор протонной помпы) не выявлено.

Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует CYP3A4 или любые другие основные изоформы CYP.

Влияние на лабораторные параметры

Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, НерТест) в связи со своим механизмом действия (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакодинамика»).

Особые указания

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 РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС, для выявления признаков кровотечения.

Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС должен быть прекращен (см. раздел «Передозировка»).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечения из носа, десен, ЖКТ, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном ле-

чении 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.

Несколько подгрупп пациентов, указанные ниже, имеют повышенный риск кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел «Побочное действие»).

При 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. раздел «Фармакологические свойства»).

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом церебральных вен и синус-тромбозом, у которых есть инфекция ЦНС (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакодинамика»). Необходимо тщательно оценивать риск кровотечения перед и во время терапии ривароксабаном.

Нарушение функции почек

Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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. Поэтому, вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития как кровотечения, так и тромбоза. Ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15-29 мл/мин. Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Ривароксабан не рекомендуется к применению у детей и подростков со средней или тя-

желой степенью нарушения функции почек (СКФ < 50 мл/мин/1,73 м²) в связи с отсутствием клинических данных.

Применение сопутствующих препаратов

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (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 концентрации ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Клинические данные о сопутствующем системном лечении детей мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина отсутствуют (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВП, АСК и ингибиторы агрегации тромбоцитов или СИОЗС и СИОЗСН. Пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Имеются ограниченные клинические данные о применении умеренных ингибиторов CYP3A4 у детей. Однако азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Другие факторы риска кровотечений

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

- пациентам с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- пациентам с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонией;
- пациентам 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);
- пациентам с сосудистой ретинопатией;
- пациентам с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.

Пациенты с раком

Кровотечение во время антитромботической терапии может выявить ранее неизвестное основное злокачественное новообразование, в частности, в желудочно-кишечном или мо-

чеполовом тракте. Пациенты со злокачественным онкологическим 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.

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не рекомендуется для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Профиль безопасности и эффективности ривароксабана не изучался у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение ривароксабана обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС не рекомендуется к применению у таких пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Применение 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 антикоагулянтами прямого действия может сопровождаться повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией АВК.

Пациенты с ФП неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Имеются данные международного клинического исследования, первичной целью которого являлась оценка профиля безопасности у пациентов с ФП неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием. Данные по эффективности у данной популяции ограничены (см. разделы «Фармакологические свойства/Фармакодинамика», «Способ применения и дозы»). Данные по таким пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе отсутствуют.

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

Ривароксабан 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 ривароксабана при таких клинических ситуациях не установлена.

Эпидуральная/спинальная анестезия и спинномозговая пункция

При выполнении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбозмембральных осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу. Риск этих событий может повышаться при постоперационном 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 и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение.

Врач должен сопоставить потенциальную пользу и относительный риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозировках 15 мг и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением 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. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно и должно оцениваться в сравнении со срочностью диагностической процедуры.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного периода полувыведения, т.е. не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС для молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пациентов пожилого возраста (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»). Препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС следует назначать не ранее, чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматичной пункции прием препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС следует отложить на 24 часа.

Данные по времени установки или удаления нейроаксиального катетера у детей, прини-

мающих ривароксабан, отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС и рассмотреть парентеральный антикоагулянт короткого действия.

Хирургические операции и вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства и на основании заключения врача.

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

Прием препарата РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и при наличии адекватного гемостаза (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста

Риск кровотечения может увеличиваться с повышением возраста (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Кожные реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами, на фоне применения ривароксана (см. раздел «Побочное действие»). 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 РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС.

Женщины репродуктивного возраста

Препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС можно использовать женщинам детородного возраста только при условии применения эффективных методов контрацепции.

Информация о вспомогательных веществах

Поскольку препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС содержит лактозу, пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости лактозы или галактозы (например, лактозной недостаточностью Лаппа или глюкозно-галактозной мальабсорбцией) не должны принимать препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС.

Препарат РИВАРОКСАБАН ЛЕКАС таблетки, покрытые пленочной оболочкой, можно отнести к препаратам, «не содержащим натрия», так как содержание натрия в нем менее 1 ммоль (23 мг) на единицу дозирования.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Ривароксабан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. На фоне приема препарата отмечалось возникновение обмороков (частота: нечасто) и головокружения (частота: часто) (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты, у которых возникают подобные НР, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, 20 мг.

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 2, 4 или 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 98 или 100 таблеток в банку полимерную из полиэтилентерефталата с крышками из полиэтилена. Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (пачке).

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей:

Закрытое акционерное общество «Березовский фармацевтический завод», 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, ул. Кольцевая, д.13а; тел./факс: (343) 215-89-01;
e-mail: info@uralbfz.ru.