

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

Риваксаб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2 КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка содержит 10 мг ривароксабана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой от розового до розового с коричнево-красным оттенком цвета, на одной стороне выдавлена надпись «RX», на другой – «2»

4 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Риваксаб 10 мг показан к применению у взрослых:

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

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования*****Профилактика венозной тромбэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях***

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

Продолжительность лечения зависит от индивидуального риска развития ВТЭ у пациента, который определяется видом ортопедической операции:

- Пациентам после большой операции на тазобедренном суставе рекомендуемая длительность лечения 5 недель;
- Пациентам после большой операции на коленном суставе рекомендуемая длительность лечения 2 недели.

Действия при пропуске приема препарата

В случае пропуска приема препарата пациенту следует принять таблетку препарата Риваксаб в дозировке 10 мг немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в день, как и ранее.

Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбэмболии легочной

артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА

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

Минимальная продолжительность курса терапии (не менее 3 месяцев) должна быть рассмотрена у пациентов с ТГВ или ТЭЛА вызванными большими обратимыми факторами риска (например, предшествующее большое оперативное вмешательство или травма). Более длительная терапия должна быть рассмотрена у пациентов с ТГВ или ТЭЛА не связанными с большими обратимыми факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА или у пациентов с рецидивирующими ТГВ или ТЭЛА в анамнезе.

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) рекомендованная доза препарата Риваксаб составляет 10 мг один раз в день. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне длительного применения препарата Риваксаб в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо рассмотреть назначение препарата Риваксаб в дозировке 20 мг* один раз в день.

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

	Период	Схема приема	Общая суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	Дни 1-21	15 мг* два раза в сутки	30 мг
	С 22-го дня	20 мг* один раз в сутки	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После завершения как минимум 6 месяцев терапии ТГВ или ТЭЛА	10 мг один раз в сутки или 20 мг один раз в сутки*	10 мг или 20 мг*

* - при необходимости применения ривароксабана в дозировках 15 и 20 мг, следует использовать препараты с действующим веществом ривароксабан в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой 15 и 20 мг, соответственно.

Действия при пропуске приема препарата

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

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Риваксаб

При лечении ТГВ и ТЭЛА или профилактике рецидивов следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Риваксаб при величине МНО $\leq 2,5$.

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

Переход с препарата Риваксаб на терапию АВК

Существует возможность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с терапии препаратом Риваксаб на терапию АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что препарат Риваксаб может способствовать повышению МНО.

Пациентам, переходящим с препарата Риваксаб на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока значение МНО не составит $\geq 2,0$. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Во время одновременного применения препарата Риваксаб и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Риваксаб. После прекращения применения препарата Риваксаб значение МНО может быть достоверно определено не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы 4.5 и 4.2).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Риваксаб

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

Переход с препарата Риваксаб на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Применение препарата Риваксаб не рекомендовано у пациентов с КлКр < 15 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

- При назначении препарата Риваксаб с целью профилактики ВТЭ пациентам, подвергающимся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних

конечностях, с легкой или средней степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин или 30-49 мл/мин, соответственно), коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

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

Пациентам со средней (КлКр 30-49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15-29 мл/мин) степенью нарушения функции почек следует принимать препарат Риваксаб в дозе 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Риваксаб составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендации по применению препарата Риваксаб в дозе 15 мг основаны на фармакокинетическом моделировании и в клинических исследованиях не изучались (см. разделы 4.4 и 5.2).

При применении препарата Риваксаб в дозировке 10 мг коррекция дозы не требуется.

Примечание: при необходимости применения ривароксабана в дозировках 15 и 20 мг, следует использовать препараты с действующим веществом ривароксабан в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой 15 и 20 мг, соответственно (например Риваксаб 15 / 20 мг).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

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

Масса тела

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

Пол

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Этническая принадлежность

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети и подростки (с рождения до 18 лет)

Безопасность и эффективность применения ривароксабана в дозировке 10 мг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. В связи с этим препарат Риваксаб 10 мг не рекомендуется применять у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Риваксаб предназначен для перорального применения.

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

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

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Риск развития кровотечений

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

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование

гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо.

Несколько подгрупп пациентов, указанные ниже, имеют повышенный риск кровотечения. В связи с этим, при применении ривароксабана в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией у пациентов с известным повышенным риском кровотечений, данный риск должен быть соотнесен с пользой от предотвращения атеротромботических событий. Также необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8). При любом необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга его экспозиции. Тем не менее, измерение концентрации ривароксабана с помощью калиброванного теста для количественного определения анти-Ха активности может оказаться полезным в исключительных случаях, когда информация об экспозиции ривароксабана может быть использована при принятии клинически значимых решений, например, в случае передозировки или экстренного хирургического вмешательства (см. разделы 5.1 и 5.2).

Нарушение функции почек

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

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

Одновременное применение других лекарственных средств

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

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам с риском язвообразования в желудочно-кишечном тракте может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. разделы 4.5).

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

Другие факторы повышенного риска развития кровотечений

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

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

Пациенты со злокачественным заболеваниями

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

Пациенты с протезированным клапаном сердца

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

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

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

Оперативные вмешательства при переломе проксимальных отделов бедренной кости

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

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, нуждающиеся в

тромболизисе или тромбэктомии

Препарат Риваксаб не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной тромбозомболией 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.

Спинальная/эпидуральная анестезия или спинномозговая пункция

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

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

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 люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый (см. раздел 5.2).

С момента последнего введения ривароксабана до удаления эпидурального катетера должно пройти не менее 18 часов. После удаления катетера должно пройти не менее 6 часов до введения следующей дозы ривароксабана.

При травматической пункции введение ривароксабана следует отложить на 24 часа.

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургического вмешательства

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

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

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

Пациенты пожилого возраста

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

Кожные реакции

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

Вспомогательные вещества

Препарат Риваксаб содержит лактозы моногидрат.

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

Препарат Риваксаб содержит натрий.

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

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

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

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

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

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект, связанный с подавляющим влиянием на активность анти-фактора Ха без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не влияет на фармакокинетику ривароксабана. В связи с повышением риска развития кровотечения следует соблюдать осторожность, если пациенты одновременно получают другие антикоагулянты (см. разделы 4.3 и 4.4).

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

Однако у некоторых пациентов может наблюдаться более выраженный фармакодинамический ответ.

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

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

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

СИОЗС/СИОЗСН

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

Варфарин

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

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

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

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы изофермента CYP3A4

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

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Не оцалось клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат изофермента CYP3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатином (субстрат

изофермента CYP3A4 и P-gp) либо омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует основные изоформы цитохрома (например, изофермент CYP3A4) и не индуцирует их.

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

Лабораторные параметры

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

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

Лактация

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

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Риваксаб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. При применении ривароксабана отмечались такие нежелательные реакции как обморок (с частотой: нечасто) и головокружение (с

частотой: часто) (см. раздел 4.8). Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

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

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

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

* Пациенты получили, как минимум, одну дозу ривароксабана;

** Из исследования VOYAGER PAD.

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

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

Показание к применению	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6,8 %	5,9 %
Профилактика венозной тромбоземболии у госпитализированных по медицинским показаниям пациентов	12,6 %	2,1 %
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА	23 %	1,6 %
Лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у неврожждённых и детей в возрасте до 18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	39,5 %	4,6 %
Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения	28 на 100 пациенто-лет	2,5 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	22 на 100 пациенто-лет	1,4 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС/ЗПА	6,7 на 100 пациенто-лет	0,15 на 100 пациенто-лет**
	8,38 на 100 пациенто-лет [#]	0,74 на 100 пациенто-лет*** [#]

* - Во всех исследованиях с применением ривароксабана собирали, регистрировали и анализировали сведения обо всех случаях кровотечений.

** - В исследовании COMPASS частота развития анемии была низкой, поскольку применяли селективный подход к сбору информации о нежелательных явлениях.

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

- Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Частота встречаемости определяется как:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100 - < 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$),

редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$),

очень редко ($< 1/10000$),

частота неизвестна (невозможно оценить на основании доступных данных).

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

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение числа тромбоцитов) ^A , тромбоцитопения	-	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы				
-	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек	-	Анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок	-
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутричерепное и внутричерепное кровоизлияние, обморок	-	-	-
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)	-	-	-	-

Нарушения со стороны сердца				
-	Тахикардия	-	-	-
Нарушения со стороны сосудов				
Снижение артериального давления, гематома	-	-	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье	-	-	Эозинофильная пневмония	-
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A	Сухость во рту	-	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз в плазме крови	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы ^A , повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ) ^A	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него), холестаза, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (включая)	Крапивница	-	Синдром Стивенса-	-

нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожное и подкожное кровоизлияние			Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
Боль в конечностях ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу	-	Компартмент-синдром вследствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию ^B), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)	-	-	-	Почечная недостаточность/ острая почечная недостаточность как следствие кровотечения, достаточного, чтобы вызвать гипоперфузию
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
Лихорадка ^A , периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек ^A	-	-
Лабораторные и инструментальные данные				
-	Повышение активности ЛДГ ^A , повышение	-	-	-

	активности липазы ^A , повышение активности амилазы ^A			
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций				
Кровотечение после процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны ^A		Сосудистая псевдоаневризма ^C		

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

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

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

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

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

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

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

Единый call-center: +7 (717) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

4.9 Передозировка

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

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

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

Лечение кровотечения

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

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

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

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

Ривароксабан - высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Ингибирование фактора Ха нарушает внутренний

и внешний пути коагуляционного каскада, подавляя образование тромбина и формирование тромбов. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II), и воздействия на тромбоциты выявлено не было.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на изменение протромбинового времени, которое тесно коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови (коэффициент корреляции 0,98), если для анализа используется набор Неопластин. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО валидировано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

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

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

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

Особые группы пациентов

Влияние на скорректированный интервал QT

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

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава

Клиническая программа для ривароксабана была разработана для демонстрации эффективности ривароксабана для профилактики ВТЭ, то есть проксимального и дистального тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, которым планировалось провести обширные ортопедические операции на нижних конечностях. Более 9500 пациентов (7050 с тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава, 2531 с тотальным эндопротезированием коленного сустава)

приняли участие в серии контролируемых рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях фазы III в рамках программы RECORD.

Ривароксабан в дозе 10 мг один раз в день, прием которого начинался не ранее чем через 6 часов после операции сравнивали с эноксапарином 40 мг подкожно один раз в день, применение которого начиналось за 12 часов до операции.

Во всех трех исследованиях фазы III (см. Таблицу 4) на терапии ривароксабаном статистически значимо снижалась частота возникновения всех случаев ВТЭ (любой выявленный венографически или симптомный ТГВ, нефатальная ТЭЛА или смерть) и случаи тяжелой ВТЭ (проксимальный ТГВ, нефатальная ТЭЛА и связанная с ВТЭ смерть), которые были заранее предопределенными первичными конечными точками и основными вторичными конечными точками эффективности. Кроме того, во всех трех исследованиях частота возникновения симптоматических случаев ВТЭ (симптомный ТГВ, нефатальная ТЭЛА, смерть, связанная с ВТЭ) была ниже среди пациентов, принимающих ривароксабан, чем среди пациентов, получавших эноксапарин.

Частота событий основной конечной точки безопасности - больших кровотечений была сопоставимой у пациентов, получавших ривароксабан 10 мг, в сравнении с пациентами, получавшими эноксапарин 40 мг.

Таблица 4. Эффективность и безопасность в клинических исследованиях III фазы

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Исследуемая популяция	4541 пациент, перенесший тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава			2509 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава			2531 пациент, перенесший тотальное эндопротезирование коленного сустава		
Дозировка и продолжительность лечения	Ривароксабан 10 мг 1 раз в день 35 ± 4 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день 35 ± 4 дня	p	Ривароксабан 10 мг 1 раз в день 35 ± 4 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день 12 ± 2 дня	p	Ривароксабан 10 мг 1 раз в день 12 ± 2 ДНЯ	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день 12 ± 2 дня	p
Всего случаев ВТЭ	18 (1,1 %)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Частота случаев тяжелой ВТЭ	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6 %)	0,01
Симптомная ВТЭ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Большие кровотечения	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	5 (0,5 %)	

Совокупный анализ результатов исследований фазы III подтверждает результаты, полученные в отдельных исследованиях, в отношении снижения общего количества случаев ВТЭ, случаев тяжелой ВТЭ и симптомной ВТЭ при приеме ривароксабана 10 мг один раз в день в сравнении с эноксапарином 40 мг один раз в день.

В дополнение к программе фазы III RECORD было проведено пострегистрационное неинтервенционное открытое когортное исследование (XAMOS) с участием 17413 пациентов, которым проводилась обширная ортопедическая хирургическая операция на тазобедренном или коленном суставе, в котором ривароксабан сравнивали с другой стандартной фармакологической профилактикой тромбоза в условиях реальной клинической практики. Симптомная ВТЭ наблюдалась у 57 (0,6 %) пациентов в группе ривароксабана (n=8778) и 88 (1,0 %) пациентов в группе стандартного лечения (n=8635; ОР 0,63; 95 % ДИ 0,43-0,91; популяция безопасности). Большие кровотечения наблюдались у 35 (0,4 %) и 29 (0,3 %) пациентов в группах ривароксабана и стандартного лечения соответственно (ОР 1,10; 95 % ДИ 0,67-1,80). Таким образом, полученные данные подтвердили результаты основных рандомизированных исследований.

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Клиническая программа для ривароксабана была разработана для демонстрации эффективности ривароксабана при первоначальном и последующем лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов.

Более 12800 пациентов приняли участие в четырех рандомизированных клинических исследованиях III фазы (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice); кроме того, был проведен сводный анализ данных, полученных в исследованиях Einstein DVT и Einstein PE. Общая совокупная продолжительность лечения во всех исследованиях была до 21 месяца.

В исследовании Einstein DVT приняли участие 3449 пациентов с острым ТГВ с целью лечения ТГВ и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА (пациенты с симптомами ТЭЛА были исключены из данного исследования). Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

В течение первых трех недель лечения острого ТГВ пациенты принимали ривароксабан 15 мг два раза в день, с последующим приемом 20 мг один раз в день.

В исследовании Einstein PE включалось 4832 пациента с острой ТЭЛА с целью лечения ТЭЛА и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность терапии составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

В начале терапии острой ТЭЛА пациенты принимали 15 мг ривароксабана два раза в день в течение трех недель, с последующим приемом 20 мг один раз в день.

В обоих исследованиях Einstein DVT и Einstein PE ривароксабан сравнивался со стандартной последовательной терапией эноксапарином, как минимум 5 дней, в комбинации с приемом антагониста витамина К до тех пор, пока ПВ/МНО не достигали терапевтического диапазона ($>2,0$). Затем лечение продолжалось антагонистом витамина К, доза которого была скорректирована таким образом, чтобы значения ПВ/МНО сохранялись в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0).

В исследовании Einstein Extension 1197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА принимали ривароксабан 20 мг 1 раз в день либо плацебо для профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла дополнительные 6-12 месяцев к уже ранее полученному по поводу венозной тромбоземболии лечению в течение 6-12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

В исследованиях Einstein DVT, PE и Extension использовались заданные заранее одинаковые первичная и вторичная конечные точки эффективности. Первичная конечная точка эффективности представляла собой симптомный рецидив ТГВ, который определялся как комбинация рецидива ТГВ или фатальная либо нефатальная ТЭЛА. Вторичная конечная точка эффективности была определена как комбинация рецидива ТГВ, нефатальной ТЭЛА и смертности от всех причин.

В исследовании Einstein Choice 3396 пациентов с подтвержденным симптомным ТГВ и/или ТЭЛА, которые прошли антикоагулянтное лечение в течение 6-12 месяцев, получали ривароксабан 20 мг один раз в день и ривароксабан 10 мг один раз в день в сравнении с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг один раз в день для профилактики фатальной ТЭЛА или нефатального рецидива ТГВ или ТЭЛА. Пациенты, нуждающиеся в продолжении антикоагулянтной терапии по показаниям, были исключены из исследования. Продолжительность терапии составила до 12 месяцев в зависимости от индивидуальной даты рандомизации (медиана: 351 день).

Первичная конечная точка эффективности представляла собой симптомный рецидив ТГВ, который определялся как комбинация рецидива ТГВ или фатальная либо нефатальная ТЭЛА.

В исследовании Einstein DVT (см. Таблицу 5) ривароксабан не уступал комбинации эноксапарина/АВК по первичному показателю эффективности ($p < 0,0001$ (тестирование гипотезы не меньшей эффективности); ОР 0,680; 95 % ДИ 0,443-1,042; $p = 0,076$ (для гипотезы превосходства)). Чистая клиническая выгода (события первичной конечной точки эффективности плюс большие кровотечения) ривароксабана превосходила комбинацию эноксапарина/АВК: ОР 0,67; 95 % ДИ 0,47-0,95, номинальное значение $p = 0,027$. Значения МНО были в терапевтическом диапазоне в среднем 60,3 % от средней продолжительности лечения в 189 дней и в 55,4 %, 60,1 % и 62,8 % времени для групп с продолжительностью лечения 3, 6 и 12 месяцев, соответственно. В группе приема эноксапарина/АВК не было четкой взаимосвязи между уровнем среднего от центра ПТД (периода времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0) в терцилях одинакового размера и частотой развития рецидива ТГВ ($P = 0,932$ для взаимодействия). В пределах самого верхнего терциля от центра отношение рисков при применении ривароксабана в сравнении с варфарином составило 0,69 (95 % доверительный интервал: 0,35-1,35).

Частота возникновения событий первичных конечных точек безопасности (большие или клинически значимые небольшие кровотечения), а также вторичных конечных точек безопасности (большие кровотечения) была сопоставимой в обеих группах сравнения.

Таблица 5. Эффективность и безопасность в исследовании фазы III Einstein DV

Исследуемая популяция	3449 пациентов с симптоматическим острым тромбозом глубоких вен	
Дозировка и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N=1 731	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N=1 718
Симптомный рецидив ВТЭ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Симптомный рецидив ТГВ	14 (0,8 %)	28 (1,6%)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1 %)	0
Фатальная ТЭЛА/смерть в случае, когда нельзя исключить ТЭЛА	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Эпизоды больших кровотечений	14 (0,8 %)	20 (1,2%)

Примечания:

- а) Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение трех недель, затем 20 мг один раз в день.
- б) Эноксапарин как минимум 5 дней с частичным перекрытием и последующим приемом АВК.

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность с заданным ОР 2,0); ОР 0,680; 95 % ДИ 0,443-1,042, $p = 0,076$ (для гипотезы превосходства).

В исследовании Einstein PE (см. Таблицу 6) ривароксабан не уступал комбинации эноксапарина/АВК по первичному показателю эффективности ($p = 0,0026$ (тестирование гипотезы не меньшей эффективности); ОР 1,123; 95 % ДИ 0,749-1,684). Чистая клиническая выгода (события первичной конечной точки эффективности плюс большие кровотечения) ривароксабана превосходила комбинацию эноксапарина/АВК: ОР 0,849; 95 % ДИ 0,633- 1,139, номинальное значение $p = 0,275$.

Время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне составляло в среднем 63 % времени при средней продолжительности лечения 215 дней и 57 %, 62 % и 65 % при длительности терапии в 3, 6 и 12 месяцев соответственно. В группе приема эноксапарина/АВК не было четкой взаимосвязи между уровнем среднего от центра ПТД (периода времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0) в терцилях одинакового размера и частотой развития рецидива ТГВ ($p = 0,082$ для взаимодействия). В самом верхнем терциле от центра отношение рисков применения ривароксабана по сравнению с варфарином составило 0,642 (95 % ДИ 0,277-1,484). Частота возникновения событий первичных конечных точек безопасности (большие или клинически значимые небольшие кровотечения) была немного ниже в группе приема ривароксабана (10,3 % (249/2412)), чем в группе приема эноксапарина/АВК (11,4 % (274/2405)). Частота событий вторичных конечных точек безопасности (большие кровотечения) была статистически значимо ниже в группе приема ривароксабана (1,1% (26/2412)), чем в группе приема эноксапарина/АВК (2,2 % (52/2405)), ОР 0,493 (95 % ДИ 0,308-0,789).

Таблица 6. Эффективность и безопасность в исследовании фазы III Einstein PE

Исследуемая популяция	4832 пациента с острой симптоматической ТЭЛА	
Дозировка и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N=2 419	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N=2 413
Симптомный рецидив ВТЭ*	50 (2,1 %)	44 (1,8%)
Симптомный рецидив ТЭЛА	23 (1,0%)	20 (0,8 %)
Симптомный рецидив ТГВ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	0	2 (<0,1 %)
Фатальная ТЭЛА/смерть в случае, когда нельзя исключить ТЭЛА	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	249 (10,3 %)	274 (11,4%)
Эпизоды больших кровотечений	26 (1,1 %)	52 (2,2%)

Примечания:

а) Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение трех недель, затем 20 мг один раз в день.

- б) Эноксапарин как минимум 5 дней с частичным перекрытием и последующим приемом АВК.
 * $p < 0,0026$ (не меньшая эффективность по сравнению с заданным ОР 2,0); ОР 1,123; 95 %ДИ 0,749-1,684.

Выполнен предварительно заданный сводный анализ результатов исследований Einstein DVT и PE (см. Таблицу 7).

Таблица 7. Эффективность и безопасность в сводном анализе исследований фазы III Einstein DVT и Einstein PE

Исследуемая популяция	8281 пациента с острым симптоматическими ТГВ или ТЭЛА	
Дозировка и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{а)} 3,6 или 12 месяцев N=4 150	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3,6 или 12 месяцев N=4 131
Симптомный рецидив ВТЭ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9%)
Симптомный рецидив ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Симптомный ТЭЛА и ТГВ	1 ($<0,1$ %)	2 (0,1 %)
Фатальная ТЭЛА/смерть в случае, когда нельзя исключить ТЭЛА	15 (0,4%)	13 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Эпизоды больших кровотечений	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

Примечания:

- а) Ривароксабан 15 мг два раза в день в течение трех недель, затем 20 мг один раз в день.
 б) Эноксапарин как минимум 5 дней с частичным перекрытием и последующим приемом АВК.
 * $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность по сравнению с заданным ОР 1,75); ОР 0,886; 95 %ДИ 0,661-1,186.

В результате сводного анализа заранее заданная чистая клиническая польза (первичная конечная точка эффективности плюс случаи больших кровотечений) была в пользу ривароксабана с отношением рисков 0,771 (95 % ДИ 0,614-0,967), номинальное значение $p=0,0244$).

В исследовании Einstein Extension (см. Таблицу 8) ривароксабан превзошел плацебо по первичным и вторичным конечным точкам эффективности. По первичной конечной точке безопасности (случаи больших кровотечений) было зафиксировано статистически незначимо больше случаев у пациентов, принимавших ривароксабан 20 мг один раз в день по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. По вторичной конечной точке безопасности (случаи больших или небольших клинически значимых кровотечений) было зафиксировано больше случаев у пациентов, принимавших ривароксабан 20 мг один раз в день по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Таблица 8. Эффективность и безопасность в клиническом исследовании фазы III Einstein Extension

Исследуемая популяция	1197 пациентов, продолживших лечение и профилактику рецидивов венозной тромбоземболии	
Дозировка и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{а)} 6 или 12 месяцев N=602	Плацебо 6 или 12 месяцев N=594
Симптомный рецидив ВТЭ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2%)
Симптомный рецидив тгв	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Фатальная ТЭЛА/смерть в случае, когда нельзя исключить ТЭЛА	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Большие кровотечения	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Клинически значимое небольшое кровотечение	32 (5,4%)	7 (1,2%)

Примечания:

а) Ривароксабан 20 мг один раз в день.

*p < 0,0001 (для тестирования гипотезы превосходства), ОР= 0,185; 95 ДИ 0,087-0,393

В исследовании Einstein Choice (см. Таблицу 9) ривароксабан в дозах 20 мг и 10 мг превзошел ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг по первичной конечной точке эффективности. Основная конечная точка безопасности (случаи больших кровотечений) была сопоставима у пациентов, принимавших ривароксабан 20 мг и 10 мг один раз в день по сравнению с пациентами, принимавшими по 100 мг ацетилсалициловой кислоты.

Таблица 9. Эффективность и безопасность в клиническом исследовании III фазы Einstein Choice

Исследуемая популяция	3396 пациентов продолжили профилактику рецидивов венозной тромбоземболии		
Дозировка и продолжительность	Ривароксабан 20 мг 1 раз/день N=1107	Ривароксабан 10 мг 1 раз/день N=1127	АСК 100 мг 1 раз/день N=1131
Средняя продолжительность лечения (интерквартильный диапазон)	349 [189-362] дней	353 [190-362] дня	350 [186-362] дней
Симптомный рецидив ВТЭ*	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптомный рецидив ТЭЛА	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптомный рецидив ТГВ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Фатальная ТЭЛА/смерть в случае, когда нельзя	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)

исключить ТЭЛА			
Симптомный рецидив ВТЭ, ИМ, инсульта или системная эмболия вне-ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Большие кровотечения	6 (0,5 %)	5 (0,4%)	3 (0,3 %)
Клинически значимое небольшое кровотечение	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Симптомный рецидив ВТЭ или массивное кровотечение (чистая клиническая выгода)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

Примечания:

* $p < 0,001$ (тестирование гипотезы превосходства) ривароксабан 20 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,34; 95 % ДИ 0,20-0,59.

** $p < 0,001$ (тестирование гипотезы превосходства) ривароксабан 10 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,26; 95 % ДИ 0,14-0,47.

+ Ривароксабан 20 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,44; 95 % ДИ 0,27-0,71, $p=0,0009$ (номинальный).

++ Ривароксабан 10 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день; ОР=0,32; 95 % ДИ 0,18-0,55, $p < 0,0001$ (номинальный).

В дополнение к программе исследования фазы III EINSTEIN также проводилось проспективное наблюдательное открытое когортное исследование (XALIA) с оценкой основных исходов, включая рецидивы ВТЭ, массивные кровотечения и смертельные исходы. В исследовании долгосрочной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагуляционной терапией, в условиях реальной клинической практики приняли участие 5142 пациента с острым ТГВ. Частота больших кровотечений, рецидивов ВТЭ и смертности от всех причин в группе приема ривароксабана, составила 0,7 %, 1,4% и 0,5 %, соответственно. Отмечались отличия в базовых характеристиках пациентов, такие как разница в возрасте, наличие онкологических заболеваний и нарушение функции почек. Предварительно заданный стратифицированный анализ методом псевдорандомизации использовался для устранения систематических различий между сравниваемыми группами, однако остаточное влияние вмешивающихся переменных («конфаундеров») могло повлиять на результаты. Скорректированные отношения рисков для сравнения терапии ривароксабаном со стандартом лечения в отношении больших кровотечений, рецидивов ВТЭ и смертности от всех причин составили 0,77 (95 % ДИ 0.40-1.50), 0.91 (95 % ДИ 0.54-1.54) и 0.51 (95 % ДИ – 0.24-1.07), соответственно.

Полученные результаты в реальной клинической практике соответствуют установленному профилю безопасности при данных показаниях.

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

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании, со слепой оценкой конечной точки, ривароксабан сравнили с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, с диагностированным антифосфолипидным синдромом (АФС) и с высоким риском тромбоемболических осложнений (при наличии положительных результатов всех трех антифосфолипидных тестов: волчаночного антикоагулянта, антител к

кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину-1). Исследование было прекращено досрочно после включения 120 пациентов в исследование из-за повышения риска тромбозмболических осложнений у пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность наблюдения составила 569 дней. В группу, принимающих ривароксабан в дозе 20 мг (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин) были рандомизированы 59 пациентов и 61 пациент был включен в группу, принимающих варфарин (МНО 2,0-3,0). Тромбозмболические осложнения развились у 12% пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (четыре случая ишемического инсульта и три случая инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, не было зарегистрировано тромбозмболических осложнений. Большие кровотечения развились у четырех пациентов (7%) в группе ривароксабана и у двух пациентов (3%) в группе варфарина.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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

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

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение AUC и C_{max} на 29 % и 56 % соответственно наблюдалось при введении гранулята ривароксабана в проксимальный отдел тонкой кишки по сравнению с приемом целой таблетки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

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

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

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

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

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пол

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

Пожилым возраст (старше 65 лет)

У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых пациентов; среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. Коррекции дозы не требуется (см. раздел 4.2).

Масса тела

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

Межэтнические различия

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Подавление активности фактора Ха у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено в 2,6 раза сильнее, чем у здоровых добровольцев; увеличение протромбинового времени в схожей степени возрастало в 2,1 раза. Пациенты с нарушением функции печени средней степени были более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров между концентрацией и протромбиновым временем. Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

Увеличение экспозиции ривароксабана коррелировало со снижением функции почек, что оценивалось по клиренсу креатинина. У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 50-80 мл/мин), средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 30-49 мл/мин) или тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина КлКр 15-29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (АUC). Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось соответственно в 1,5, 1,9 и 2,0 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время также удлинялось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза, соответственно.

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

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

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

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов, получавших ривароксабан для профилактики ВТЭ в дозе 10 мг 1 раз в сутки, средние геометрические значения концентраций (90% интервал прогнозирования) через 2–4 ч и примерно через 24 ч после приема ривароксабана (примерно представляющие максимальную и минимальную концентрации в течение интервала дозирования) составляла 101 (7–273) и 14 (4–51) мкг/л, соответственно.

Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов

При приеме ривароксабана в широком диапазоне доз (5–30 мг два раза в сутки) оценивалось соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме и конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели E_{max} . Для протромбинового времени модель линейной регрессии в целом лучше описывает данные. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения протромбинового времени. При использовании набора Neoplastin исходное значение протромбинового времени составило около 13 сек с наклоном линии около 3–4 сек (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена по показанию первичная профилактика ВТЭ (см. разделы 4.2).

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

лактозы моногидрат

кроскармеллоза натрия

гипромеллоза

натрия лаурилсульфат

магния стеарат

Пленочная оболочка

поливиниловый спирт

полиэтиленгликоль (макрогол)

тальк

титана диоксид

краситель железа оксид красный (E172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

Измельченные таблетки

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

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер ПВХ/ПВДХ-алюминиевый. 3 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

Измельчение таблеток

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

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Майлан Лабораториз Лимитед, Участок № 564/А/22, Роуд № 92, Джубили Хиллс, Хайдарабад-500096, Телангана.

Тел.: +91-40-39258109

Электронная почта: viatrisdf Russia@viatris.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

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

Телефон: +7 (495) 130-05-50

Факс: +7 (495) 130-05-51

Электронная почта: ru.info@viatris.com

Республика Казахстан

ИП «Имиров Н.Ж.»

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

Телефон: +7 727 972 27 97

Электронная почта: infosafety.cis@viatris.com

8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

Дата первой регистрации:

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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