

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ *Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.*

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксабан ФТ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10,0 мг ривароксабана.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановое протезирование тазобедренного или коленного сустава.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых (см. раздел 4.4 для пациентов с гемодинамически нестабильной ТЭЛА).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановое протезирование тазобедренного или коленного сустава

Рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в сутки, ежедневно. 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 типом ортопедической операции.

Для пациентов, перенесших обширное оперативное вмешательство на тазобедренном суставе, рекомендуется продолжительность лечения 5 недель.

Для пациентов, перенесших обширное оперативное вмешательство на коленном суставе, рекомендуется продолжительность лечения 2 недели.

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять препарат Ривароксабан ФТ и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых

Рекомендованная доза для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель, с последующим приемом 20 мг один раз в сутки для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА.

Кратковременную терапию (минимум 3 месяца) следует рассмотреть у пациентов с ТГВ и ТЭЛА, спровоцированными большими транзиторными факторами риска (например, недавние обширные оперативные вмешательства или травма). Более длительную терапию следует рассмотреть у пациентов со спровоцированными ТГВ или ТЭЛА, не связанными с большими транзиторными факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА или наличием в анамнезе рецидива ТГВ или ТЭЛА.

При наличии показаний к длительной профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА (после лечения ТГВ или ТЭЛА в течение как минимум 6 месяцев) рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Пациенты с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как наличие осложненных сопутствующих заболеваний или рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне продленной терапии ривароксабаном в профилактической дозе 10 мг один раз в сутки, следует рассмотреть прием дозы препарата Ривароксабан ФТ 20 мг один раз в сутки.

Продолжительность лечения и доза должны подбираться индивидуально после тщательной оценки пользы лечения по отношению к риску кровотечения (см. раздел 4.4).

	Длительность	Режим дозирования	Общая суточная доза
Лечение и профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	От 1 до 21 дня	15 мг два раза в сутки	30 мг
	После 22 дня	20 мг один раз в сутки	20 мг
Профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг или 20 мг один раз в сутки	10 мг или 20 мг

Если прием очередной дозы пропущен при приеме дозы 15 мг два раза в сутки (1-21 дни лечения), пациент должен немедленно принять препарат для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 30 мг. Для этого можно принять одновременно 2 таблетки препарата Ривароксабан ФТ в дозе 15 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 15 мг 2 раза в сутки в соответствии с рекомендованным режимом.

Если прием препарата пропущен при приеме дозы 20 мг один раз в сутки, пациент должен немедленно принять препарат Ривароксабан ФТ для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 20 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 20 мг один раз в сутки в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу с целью компенсации пропущенной.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Ривароксабан ФТ

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА

Прием АВК следует прекратить, и при снижении МНО до $\leq 2,5$ следует начать лечение препаратом Ривароксабан ФТ.

При переходе пациентов с АВК на препарат Ривароксабан ФТ, после приема препарата значения МНО будут ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ривароксабан ФТ, поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5).

Переход с препарата Ривароксабан ФТ на антагонисты витамина К (АВК)

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с препарата Ривароксабан ФТ на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный антикоагулянтный эффект во время любого перехода на другой антикоагулянт. Следует отметить, что препарат Ривароксабан ФТ может способствовать повышению МНО.

При переходе с препарата Ривароксабан ФТ на АВК следует одновременно принимать АВК и препарат Ривароксабан ФТ до тех пор, пока МНО не повысится до $\geq 2,0$. В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК, затем доза АВК подбирается по МНО. Во время одновременного приема препарата Ривароксабан ФТ и АВК, МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы препарата Ривароксабан ФТ, непосредственно перед приемом следующей дозы. Достоверные показатели МНО могут быть получены минимум через 24 часа после прекращения приема препарата Ривароксабан ФТ (см. разделы 4.5 и 5.2).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан ФТ

Необходимо отменить парентеральный антикоагулянт и начать прием препарата Ривароксабан ФТ за 0-2 часа до момента следующего планового введения парентерального антикоагулянта (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального антикоагулянта (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с препарата Ривароксабан ФТ на парентеральные антикоагулянты

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент следующего планового приема препарата Ривароксабан ФТ.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин), демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у этих пациентов. Для лечения этой категории пациентов препарат следует применять с осторожностью. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

Для профилактики ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановое протезирование тазобедренного или коленного сустава: коррекция дозы не требуется пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) (см. раздел 5.2).

Для лечения ТГВ или ТЭЛА, профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА:

- для пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) не требуется корректировка рекомендованной дозы (см. раздел 5.2);

- для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин): пациенты должны принимать 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель. Затем рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в сутки. Снижение дозы с 20 мг один раз в сутки до 15 мг один раз в сутки следует рассматривать, когда оцениваемый риск кровотечения у пациента преобладает над риском повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация использования 15 мг один раз в сутки основана на фармакокинетическом моделировании и не изучена в клинических условиях при данном состоянии (см. раздел 4.4, 5.1, 5.2).

Когда рекомендуемая доза составляет 10 мг один раз в сутки, коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат Ривароксабан ФТ противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по Чайлд-Пью) (см. разделы 4.3 и 5.2).

Лица пожилого возраста

Не требуется коррекция дозы (см. раздел 5.2).

Масса тела

Не требуется коррекция дозы у взрослых (см. раздел 5.2).

Пол

Не требуется коррекция дозы (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана в дозе 10 мг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют. Следовательно, препарат Ривароксабан ФТ не рекомендуется для детей младше 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Ривароксабан ФТ 10 мг можно принимать независимо от приема пищи (см. разделы 4.5 и 5.2).

Измельчение таблетки

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, можно измельчить таблетку и смешать с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и принять внутрь.

Измельченную таблетку препарата Ривароксабан ФТ можно вводить через желудочный зонд (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ривароксабану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- активное клинически значимое кровотечение;
- патологическое изменение или состояние, если оно рассматривается как существенный риск массивного кровотечения. К ним относятся:
 - недавно перенесенная язва или язва в активной фазе;
 - наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения;

- недавно перенесенная травма головного мозга или повреждение спинного мозга;
 - недавно перенесенная операция на головном, спинном мозге или глазах;
 - недавно перенесенное внутричерепное кровоизлияние;
 - установленное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода;
 - артериовенозные мальформации;
 - аневризмы сосудов или обширные интраспинальные или интрацеребральные сосудистые нарушения.
- сопутствующее лечение любыми другими антикоагулянтами, например нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.д.), за исключением особых обстоятельств при переходе на другую антикоагулянтную терапию (см. раздел 4.2) или в случае назначения НФГ в дозах, необходимых для поддержания открытого центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5);
 - заболевание печени, связанное с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. раздел 5.2);
 - беременность и грудное вскармливание (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

На протяжении всего периода лечения рекомендуется проводить клиническое наблюдение в рамках установленной практики антикоагулянтной терапии.

Риск кровотечения

Как и в случае с другими антикоагулянтами, на фоне приема препарата Ривароксабан ФТ необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется с осторожностью применять препарат в условиях повышенного риска кровотечения. При возникновении массивного кровотечения прием препарата следует прекратить (см. раздел 4.9).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (т.е. носовые кровотечения, десневые, желудочно-кишечные, мочеполовые, включая патологические вагинальные или обильные менструальные кровотечения) и анемия чаще отмечались во время длительного лечения ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к стандартному клиническому наблюдению, лабораторные исследования гемоглобина/гематокрита могут иметь значение для выявления скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения, если это будет сочтено целесообразным.

Некоторые подгруппы пациентов, описанные ниже, подвержены повышенному риску развития кровотечения. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков и симптомов кровотечений и анемии после начала лечения (см. раздел 4.8). У пациентов, получающих ривароксабан для профилактики ВТЭ после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава, это может быть сделано путем регулярного медицинского осмотра пациентов, пристального наблюдения за дренированием хирургической раны и периодических измерений гемоглобина.

При необъяснимом падении уровня гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Хотя лечение ривароксабаном не требует рутинного мониторинга воздействия, уровни ривароксабана, измеренные с помощью откалиброванного количественного анализа анти-фактора Ха, могут быть полезны в исключительных ситуациях, когда знание воздействия ривароксабана может помочь в принятии клинических решений, например, при передозировке и неотложной хирургии (см. разделы 5.1 и 5.2).

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрации ривароксабана в плазме могут быть значительно повышены (в среднем в 1,6 раза), что может привести к повышенному риску кровотечений. Препарат Ривароксабан ФТ следует с осторожностью назначать пациентам с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2).

Препарат Ривароксабан ФТ следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью, одновременно получающим другие лекарственные препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме (см. раздел 4.5).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение препарата Ривароксабан ФТ не рекомендуется пациентам, получающим сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (кетоназол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (ритонавир). Эти препараты являются сильными ингибиторами как CYP3A4, так и гликопротеина Р и, следовательно, могут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что может привести к увеличению риска развития кровотечения (см. раздел 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность, если пациенты получают одновременное лечение лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз, такими как нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Для пациентов с риском развития язвенного поражения ЖКТ может быть рассмотрено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5).

Другие факторы риска развития кровотечения

Как и другие антитромботические препараты, препарат Ривароксабан ФТ не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как:

- врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания ЖКТ без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к кровотечениям (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациенты с искусственным клапаном сердца

Ривароксабан не следует назначать в целях профилактики тромбозов пациентам, у которых недавно было выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК). Безопасность и эффективность ривароксабана у пациентов с искусственным клапаном сердца

не изучалась, следовательно, данные об адекватном антикоагулянтном действии ривароксабана у такой популяции пациентов отсутствуют. Не рекомендуется лечение препаратом Ривароксабан ФТ у таких пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), включая ривароксабан, не рекомендуются для применения у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности, у пациентов с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину I) терапия с использованием ППОАК может быть связана с повышением частоты рецидивов тромботических событий по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

Хирургия перелома бедра

Эффективность и безопасность ривароксабана не изучалась в интервенционных клинических исследованиях у пациентов, перенесших операцию по поводу перелома бедра.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, нуждающиеся в тромболизе или легочной эмболэктомии

Ривароксабан не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированного гепарина у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболиза или легочной эмболэктомии, поскольку безопасность и эффективность препарата при данных клинических ситуациях не была установлена.

Эпидуральная/спинальная анестезия или пункция

При проведении нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу. Риск возникновения данных явлений в дальнейшем повышается при использовании постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующем применении препаратов, влияющих на гемостаз. Риск также может увеличиваться при травматической или повторной эпидуральной или спинномозговой пункции. Следует проводить регулярный мониторинг пациентов с целью выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). В случае обнаружения неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Терапевт должен провести оценку соотношения потенциальной пользы и риска перед проведением нейроаксиального вмешательства у пациентов, получающих антикоагулянты или готовящихся к получению антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза.

Для уменьшения потенциального риска кровотечения, связанного с одновременным использованием ривароксабана и нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезией или спинальной пункцией, необходимо учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку либо удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое.

После 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.

В случае травматичной пункции введение препарата следует отложить на 24 часа.

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств, кроме планового протезирования тазобедренного или коленного сустава

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

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

Прием ривароксабана следует возобновить как можно быстрее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза (см. раздел 5.2).

Лица пожилого возраста

С увеличением возраста пациента возрастает риск развития кровотечения (см. раздел 5.2).

Кожные реакции

Серьезные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS синдром, были зарегистрированы во время постмаркетингового наблюдения в связи с применением ривароксабана (см. раздел 4.8). У пациентов с высоким риском развития данных реакций на начальном этапе терапии реакции возникают в большинстве случаев в первые недели лечения. Следует прекратить лечение ривароксабаном в случае первых появлений серьезных кожных высыпаний (т.е. распространение, усиление сыпи и/или образование волдырей) или любых других реакций гиперчувствительности в сочетании с поражениями слизистых оболочек.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и гликопротеина Р

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг один раз в сутки) или ритонавира (600 мг два раза в сутки) приводило к повышению среднего значения AUC ривароксабана в 2,6/2,5 раза и увеличению среднего значения C_{max} ривароксабана в 1,7/1,6 раза, сопровождающемуся значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата, способных привести к повышенному риску развития кровотечений. Следовательно, применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Эти вещества являются сильными ингибиторами как CYP3A4, так и гликопротеина Р (см. раздел 4.4).

Ожидается, что лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или гликопротеина Р – в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме. К примеру, кларитромицин (500 мг два раза в сутки), который считается сильным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором гликопротеина Р, вызывал увеличение среднего значения AUC ривароксабана в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином, вероятно, не имеет клинического значения у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов из группы высокого риска (для пациентов с почечной недостаточностью: см. раздел 4.4).

Эритромицин (500 мг три раза в сутки), умеренно ингибирующий CYP3A4 и гликопротеин Р, приводил к увеличению среднего значения AUC и $C_{\max}$ ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение считается клинически незначимым. Взаимодействие с эритромицином, вероятно, не имеет клинического значения у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов из группы высокого риска.

У пациентов с легкой почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в сутки) приводил к повышению среднего значения AUC ривароксабана в 1,8 раза и $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью применение эритромицина вызывало повышение среднего значения AUC в 2,0 раза и $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина усиливает влияние почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг один раз в сутки), считающийся умеренным ингибитором CYP3A4, приводил к увеличению среднего значения AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению среднего значения $C_{\max}$ в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска (для пациентов с почечной недостаточностью: см. раздел 4.4).

Имеющиеся клинические данные по применению дронедарона ограничены, поэтому следует избегать его совместного применения с ривароксабаном.

Антикоагулянты

После комбинированного применения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и ривароксабана (однократной дозы 10 мг) наблюдалось усиление действия против Ха фактора при отсутствии дополнительных изменений показателей свертываемости крови [протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)]. Эноксапарин не влиял на фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечений пациентам следует соблюдать осторожность при применении препарата Ривароксабан ФТ совместно с другими антикоагулянтами (см. раздел 4.3 и 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного назначения ривароксабана 15 мг и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

При совместном применении ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном и клопидогрелом (ударная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг), однако у некоторых пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и уровнями Р-селектина или рецепторов к GР1b/IIa.

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторов агрегации тромбоцитов, так как данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения (см. раздел 4.4).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/серотонина-норэпинефрина (СИОЗС/СИОЗСН)

Как и в случае с другими антикоагулянтами, существует вероятность того, что пациенты подвергаются повышенному риску кровотечения в случае сочетанного применения с СИОЗС

или СИОЗСН из-за их влияния на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения наблюдались более высокие показатели массивного или небольшого клинически значимого кровотечения.

Варфарин

Переход пациентов с антагониста витамина К варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан 20 мг или с ривароксабана 20 мг на варфарин сопровождался более выраженным увеличением ПТВ/МНО (Neoplastin), чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12,0), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности Ха фактора и эндогенного потенциала тромбина носили дополняющий характер.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время такого переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые варфарин не влияет, можно использовать определение активности против Ха фактора, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина, все результаты анализов [в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности Ха фактора и ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)] отражают только эффект ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода можно использовать определение МНО на фоне C_{trough} ривароксабана (через 24 часа после приема предыдущей дозы препарата), так как в этот момент ривароксабан оказывает на этот тест минимальное влияние.

Между варфарином и ривароксабаном не отмечено фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Совместный прием ривароксабана и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина приводил к снижению среднего значения AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом или зверобоем продырявленным) так же может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Поэтому следует избегать назначения препарата Ривароксабан ФТ совместно с сильными индукторами CYP3A4 до тех пор, пока пациент тщательно не осмотрен на признаки и симптомы тромбоза.

Другие сопутствующие препараты

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий между ривароксабаном и мидазолом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат гликопротеина Р) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и гликопротеина Р) или омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты цитохрома CYP, такие как CYP3A4.

Клинически значимого взаимодействия ривароксабана с пищей не наблюдалось (см. раздел 4.2).

Лабораторные параметры

Ожидается, что ривароксабан влияет на параметры свертываемости крови (т.е., ПВ, АЧТВ, HepTest) благодаря его механизму действия (см. раздел 5.1).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность ривароксабана у женщин в период беременности не установлена. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел

5.3). Из-за потенциальной репродуктивной токсичности, внутреннего риска кровотечения, доказательств того, что ривароксабан проходит через плаценту, ривароксабан противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

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

Лактация

Безопасность и эффективность ривароксабана у кормящих женщин не установлены. Данные, полученные на животных, указывают на то, что ривароксабан выделяется с молоком. Поэтому препарат Ривароксабан ФТ противопоказан во время кормления грудью (см. раздел 4.3). Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от терапии.

Фертильность

Специальных исследований ривароксабана на людях для оценки влияния на фертильность не проводилось. В исследовании фертильности самцов и самок крыс не было выявлено никаких эффектов (см. раздел 5.3).

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

Ривароксабан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось о нежелательных реакциях, таких как обморок (частота: нечасто) и головокружение (частота: часто) (см. раздел 4.8). Пациентам, у которых возникают подобные реакции, следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в тринадцати исследованиях фазы III у взрослых, включавших 53103 пациента, принимавших ривароксабан, и в двух исследованиях фазы II и одного исследования фазы III с участием 412 пациентов детского возраста. Данные из исследований фазы III приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Количество исследуемых пациентов, общая суточная доза и максимальная продолжительность терапии в исследованиях III фазы у взрослых и детей.

Показание	Количество пациентов*	Общая суточная доза	Максимальная продолжительность терапии
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с плановым протезированием тазобедренного или коленного сустава	6097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов с соматической патологией	3997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	6790	День 1-21: 30 мг День 22 и далее: 20 мг	21 месяц

		После не менее 6 месяцев: 10 мг или 20 мг	
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у доношенных новорожденных и детей в возрасте до 18 лет после начала стандартной антикоагулянтной терапии	329	Доза, скорректированная с учетом массы тела, для достижения воздействия, аналогичного дозе, наблюдаемой у взрослых, получавших для лечения ТГВ 20 мг ривароксабана один раз в сутки	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	7750	20 мг	41 месяц
Предотвращение атеротромботических событий у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	10225	5 мг или 10 мг соответственно, с одновременным применением либо АСК, либо АСК с клопидогрелом или тиклопидином	31 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС (ишемическая болезнь сердца)/ ЗПА (заболевание периферических артерий)	18244	5 мг, совместный прием с АСК или 10 мг	47 месяцев

* Пациенты, получившие хотя бы одну дозу ривароксабана

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, принимавших ривароксабан, были кровотечения (см. раздел 4.4 и «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже) (таблица 2). Наиболее частыми кровотечениями были носовое (4,5%) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8%).

Таблица 2 – Частота случаев кровотечения* и анемии у пациентов, принимавших ривароксабан, по завершению исследований III фазы у взрослых и детей

Показание	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановое протезирование тазобедренного или коленного сустава	6,8% пациентов	5,9% пациентов
Профилактика ВТЭ у пациентов с соматической патологией	12,6% пациентов	2,1% пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	23% пациентов	1,6% пациентов
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у доношенных новорожденных и детей в возрасте до 18 лет после начала стандартной антикоагулянтной терапии	39,5% пациентов	4,6% пациентов
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	28 на 100 пациенто-лет	2,5 на 100 пациенто-лет
Предотвращение атеротромботических событий у пациентов после 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 **
* Для всех исследований ривароксабана все случаи кровотечений собираются, регистрируются и рассматриваются. ** В исследовании COMPASS выявлена низкая частота анемии, поскольку применялся избирательный подход к сбору данных о нежелательных явлениях.		

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций, возникавших при применении ривароксабана у взрослых и детей, представлена по системно-органным классам (MedDRA) и частоте в таблице 3. Частота возникновения оценивается по следующей схеме: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3 – Все нежелательные реакции, зарегистрированные у взрослых пациентов в клинических исследованиях фазы III или в постмаркетинговых исследованиях*, а также в двух исследованиях фазы II и одного исследования фазы III в педиатрии.

1	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
	Часто	Анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)
	Нечасто	Тромбоцитоз (в т.ч. повышенное количество тромбоцитов) ^A , тромбоцитопения
2	Нарушения со стороны иммунной системы	
	Нечасто	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек
	Очень редко	Анафилактические реакции, включая анафилактический шок
3	Нарушения со стороны нервной системы	
	Часто	Головокружение, головная боль
	Нечасто	Кровоизлияние в мозг и внутричерепное кровоизлияние, обморок
4	Нарушения со стороны органа зрения	
	Часто	Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)
5	Нарушения со стороны сердца	
	Нечасто	Тахикардия
6	Нарушения со стороны сосудов	
	Часто	Гипотензия, гематома
7	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
	Часто	Носовое кровотечение, кровохарканье
	Очень редко	Эозинофильная пневмония
8	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
	Часто	Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (в том числе ректальное), боли в желудочно-кишечном тракте и брюшной полости, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A
	Нечасто	Сухость во рту
9	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
	Часто	Повышение уровня трансаминаз
	Нечасто	Печеночная недостаточность, повышение уровня билирубина, повышение уровня щелочной фосфатазы крови ^A , повышение уровня ГГТ ^A

	Редко	Желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением уровня АЛТ либо без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)
10 Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
	Часто	Зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожное и подкожное кровоизлияние
	Нечасто	Крапивница
	Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, DRESS синдром
11 Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		
	Часто	Боли в конечностях ^A
	Нечасто	Гемартроз
	Редко	Кровоизлияние в мышцы
	Частота неизвестна	Компартмент-синдром как осложнение кровотечения
12 Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
	Часто	Кровотечение из мочеполовых путей (включая гематурию и меноррагию ^B), почечная недостаточность (включая повышенный креатинин крови, повышенную мочевины крови) ^A
	Частота неизвестна	Почечная недостаточность/острая почечная недостаточность как осложнение кровотечения, способного привести к гипоперфузии; антикоагулянт-ассоциированная нефропатия
13 Общие нарушения и реакции в месте введения		
	Часто	Жар ^A , периферический отек, общая слабость и недостаток энергии (включая утомляемость и астению)
	Нечасто	Плохое самочувствие (включая недомогание)
	Редко	Локализованный отек ^A
13 Лабораторные и инструментальные данные		
	Нечасто	Повышенный уровень ЛДГ ^A , повышенный уровень липазы ^A , повышенный уровень амилазы ^A
14 Травмы, интоксикации и осложнения процедур		
	Часто	Постпроцедурное кровотечение (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, раневая секреция ^A
	Редко	Сосудистая псевдоаневризма ^C

A: регистрировались при профилактике венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проводилось плановое протезирование тазобедренного или коленного сустава.

B: регистрировались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидива как очень частые у женщин < 55 лет.

C: регистрировались как нечастые при профилактике внезапной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (после проведения чрескожных вмешательств).

* Применялся заранее заданный избирательный подход к сбору нежелательных реакций. Поскольку частота нежелательных реакций не увеличивалась и не было выявлено новых, данные исследования COMPASS не были включены для расчета частоты в этой таблице.

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия ривароксабана, его применение может быть связано с повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любой ткани или органа, что может привести к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) будут различаться в зависимости от местоположения и степени или масштаба кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых (т.е. носовое кровотечение, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечений из мочеполовых путей, включая аномальные

вагинальные или повышенные менструальные кровотечения) и анемия наблюдались чаще при длительной терапии ривароксабаном, по сравнению с терапией антагонистом витамина К. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, при необходимости, считаются уместными лабораторные исследования гемоглобина/ гематокрита для выявления скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения. Риск кровотечений может быть повышен у определенных групп пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или сопутствующим лечением, влияющим на гемостаз (см. раздел 4.4 подраздел «Риск кровотечения»). Возможно усиление и/или увеличение продолжительности менструального кровотечения.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью или необъяснимым отеком, диспноэ и необъяснимым шоком. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдались симптомы ишемии сердца, такие как боль в груди или стенокардия.

При применении ривароксабана отмечались известные осложнения тяжелого кровотечения, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Соответственно, возможность кровотечения следует учитывать при оценке состояния у любого пациента, использующего антикоагулянты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства-члена Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел.: +375(17)242-00-29; факс: +375(17)242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана в дозах до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. Доступные данные для детей ограничены. В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз 50 мг и выше, превышающих терапевтические.

Доступен специфический антидот — андексанет альфа, противодействующий фармакодинамическому действию ривароксабана.

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

Лечение

Если у пациента, получающего ривароксабан, развилось кровотечение, следует отложить следующий прием или, при необходимости, отменить лечение. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5-13 часов. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать 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 тромбоцитарной массы.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к остановке кровотечения, могут быть назначены либо специфический антидот, нейтрализующий ингибирующее действие на фактора Ха (андексанет альфа), противодействующий фармакодинамическому эффекту ривароксабана, либо специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (rFVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, ограничен. Рекомендации так же основаны на ограниченных доклинических данных. Повторное введение рекомбинантного VIIa фактора должно рассматриваться и титроваться в зависимости от положительной динамики по кровотечению. В зависимости от локальной доступности, в случае массивного кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста-коагулолога (см. раздел 5.1).

Не ожидается влияния протамина сульфата и витамина К на антикоагулянтную активность ривароксабана. Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан. Также отсутствует научное обоснование целесообразности или опыта применения системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью 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 пероральном приеме. Ингибирование фактора Ха прерывает внутренний и внешний пути каскада свертывания крови, подавляя как образование тромбина, так и формирование тромбов. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II) и не оказывает влияния на тромбоциты.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое тесно коррелирует с концентрациями в плазме, если для анализа используется реагент Neoplastin. При использовании других реагентов результаты могут отличаться. Протромбиновое время (ПТ) следует определять в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное

отношение) калибровано и валидировано только для кумаринов и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов, перенесших обширное ортопедическое оперативное вмешательство, 5/95 процентилей протромбинового времени (Neoplastin) через 2-4 часа после приема таблетки (то есть во время максимального эффекта) находились в диапазоне от 13 до 25 секунд (исходные значения до операции от 12 до 15 секунд).

В клиническом фармакологическом исследовании обратимости фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых субъектов ($n = 22$) было выявлено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух разных типов концентрата протромбинового комплекса (КПК), 3-факторного КПК (факторы II, IX и X) и 4-факторного КПК (факторы II, VII, IX и X). Средние значения протромбинового времени, определенные с помощью набора Neoplastin после введения ривароксабана у здоровых взрослых субъектов ($n=22$), снижались при введении 3-факторного КПК (II, IX и X факторы) приблизительно на 1,0 с в течение 30 минут по сравнению со снижением примерно на 3,5 с, наблюдаемым при использовании 4-факторного КПК. Напротив, 3-факторный КПК оказал более сильное и быстрое общее влияние на обращение изменений в эндогенной генерации тромбина, чем 4-факторный КПК (см. раздел 4.9).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest, однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения препаратом Ривароксабан ФТ не требуется проведения рутинного мониторинга параметров свертывания крови. Однако при клиническом показании уровень ривароксабана можно определить при помощи калиброванного количественного теста на активность против Ха фактора (см. раздел 5.2).

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 венозной тромбоэмболии (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 протезированием 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 эноксапаринем 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 (симптоматический ТГВ, нефатальная ТЭЛА, смерть, связанная с ВТЭ) была ниже среди пациентов, принимающих ривароксабан, чем среди пациентов, получавших эноксапарин.

Частота событий основной конечной точки безопасности – массивных кровотечений – 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		
Изучаемая популяция	4,541 пациент, перенесший тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС)			2,509 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС)			2,531 пациент, перенесший тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС)		
Доза и продолжительность лечения	Ривароксабан 10 мг 1 раз в день 35 ± 4 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день 35 ± 4 дня	р	Ривароксабан 10 мг 1 раз в день 35 ± 4 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день 12 ± 2 дня	р	Ривароксабан 10 мг 1 раз в день 12 ± 2 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день 12 ± 2 дня	р
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%)	
Массивные кровотечения	6 (0.3%)	2 (0.1%)		1 (0.1%)	1 (0.1%)		7 (0.6%)	6 (0.5%)	

Анализ объединенных 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=8,778) и 88 (1.0%) пациентов в группе стандартного лечения (n=8,635; ОР 0.63; 95% ДИ 0.43-0.91; популяция безопасности). Массивные 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, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана с целью доказательства эффективности препарата при лечении ТГВ и ТЭЛА в остром периоде, последующей непрерывной терапии и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Более 12800 пациентов приняли участие в четырех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях III фазы (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension, Einstein Choice); кроме того, был проведен дополнительный предварительно спланированный объединенный анализ исследований Einstein DVT и Einstein PE (см. таблицу 5). Общая совокупная продолжительность лечения во всех исследованиях составила 21 месяц.

В исследовании Einstein DVT проводилось изучение применения препарата для лечения острого ТГВ и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА у 3449 пациентов с острым ТГВ (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 ривароксабан применялся в дозе 15 мг два раза в сутки, с последующим приемом 20 мг один раз в сутки.

В исследовании Einstein PE проводилось изучение применения ривароксабана для лечения острой ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА у 4832 пациентов с острой ТЭЛА. Продолжительность терапии составила 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя. В течение первых трех недель ривароксабан применялся в дозе 15 мг два раза в сутки, с последующим приемом 20 мг один раз в сутки.

В обоих исследованиях Einstein DVP и Einstein PE пациенты группы сравнения получали эноксапарин, который вводился в течение, по крайней мере, 5 дней в сочетании с антагонистом витамина К до достижения терапевтического уровня показателя ПВ/МНО ($\geq 2,0$). Далее лечение продолжалось антагонистом витамина К в подобранной по показателям ПВ/МНО (в пределах терапевтического диапазона 2,0-3,0) дозе.

В исследовании Einstein Extension 1197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА принимали ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки либо плацебо для профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составила дополнительные 6-12 месяцев к уже ранее завершённому лечению в течение 6-12 месяцев по поводу венозной тромбоэмболии в зависимости от клинической оценки исследователя. Ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки сравнивали с плацебо.

В исследованиях Einstein DVT, PE и Extension использовались одинаковые предварительно определенные первичные и вторичные конечные точки эффективности. Первичной конечной точкой эффективности была симптоматическая рецидивирующая венозная тромбоэмболия (ВТЭ), которая определялась как комбинация фатальной и нефатальной ТЭЛА или ТГВ. Вторичной конечной точкой была комбинация рецидива ТГВ, нефатальной ТЭЛА и смертности от всех причин.

В исследовании Einstein Choice 3396 пациентов с подтвержденными симптомами ТГВ и/или ТЭЛА, которые прошли лечение антикоагулянтами в течение 6-12 месяцев, получали ривароксабан 20 мг один раз в сутки и ривароксабан 10 мг один раз в сутки в сравнении с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг один раз в сутки 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) было продемонстрировано, что ривароксабан не уступает комбинации эноксапарин/АВК по первичному показателю эффективности ($p < 0,0001$ (тестирование гипотезы не меньшей эффективности); ОР: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (для гипотезы превосходства)). Чистая клиническая выгода (события первичной конечной точки эффективности плюс массивные кровотечения) ривароксабана превосходила комбинацию эноксапарина/АВК: ОР 0,67; 95% ДИ: 0,47–0,95, номинальное значение $p = 0,027$. Значения МНО находились в терапевтическом диапазоне в среднем 60,3% от средней продолжительности лечения в 189 дней и 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 2,0-3,0) в терцилях одинакового размера и частотой развития рецидива ТГВ ($P = 0,932$ для взаимодействия). В самом верхнем терциле от центра ОР применения ривароксабана по сравнению с варфарином составил 0,69; 95% ДИ 0,35-1,35.

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

Таблица 5 – Результаты эффективности и безопасности исследования III фазы Einstein DVT

Исследуемая популяция	3449 пациентов с симптоматическим острым тромбозом глубоких вен	
Доза и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N = 1731	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N = 1718
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%)
Массивное или клинически значимое небольшое кровотечение	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Эпизоды массивных кровотечений	14 (0.8%)	20 (1.2%)
а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки		
б) Эноксапарин в течение не менее 5 дней с перекрытием и последующим введением 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) было продемонстрировано, что ривароксабан не уступает комбинации эноксапарин/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 массивные кровотечения) ривароксабана превосходила комбинацию эноксапарина/АВК: ОР 0,849; (95% ДИ: 0,633–1,139, номинальное значение $p = 0,275$). Значения МНО находились в терапевтическом диапазоне в среднем 63% времени от средней продолжительности лечения в 215 дней и в 57%, 62% и 65% времени для групп с продолжительностью лечения 3, 6 и 12 месяцев, соответственно. В группе эноксапарин/ 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 рецидивов ВТЭ ($p = 0,082$ для взаимодействия). В пределах самого высокого терциля от центра ОР ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,642 (95% ДИ: 0,277–1,484).

Частота возникновения событий первичных конечных точек безопасности (массивные или клинически значимые небольшие кровотечения) была немного ниже в группе приема ривароксабана [10,3% (249/2412)], чем в группе лечения эноксапарином/АВК [11,4% (274/2405)]. Частота событий вторичных конечных точек безопасности (крупных кровотечений) была ниже в группе ривароксабана [1,1% (26/2412)], чем в группе эноксапарина/АВК [2,2% (52/2405)] с ОР 0,493 (95% ДИ: 0,308 - 0,789).

Таблица 6 – Результаты эффективности и безопасности исследования III фазы Einstein PE

Исследуемая популяция	4832 пациента с острой симптоматической ТЭЛА	
Доза и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N = 2419	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N = 2413
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%)
Массивное или клинически значимое небольшое кровотечение	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Эпизоды массивных кровотечений	26 (1.1%)	52 (2.2%)
а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки б) Эноксапарин в течение не менее 5 дней с перекрытием и последующим приемом АВК * $p < 0,0026$ (не меньшая эффективность по сравнению с заданным ОР 2,0); ОР: 1,123; ДИ 0,749-1,684.		

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

Таблица 7 – Результаты эффективности и безопасности сводного анализа исследований фазы III Einstein DVT и PE

Исследуемая популяция	8281 пациент с острым симптоматическим ТГВ или ТЭЛА
-----------------------	---

Доза и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N = 4150	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N = 4131
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%)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Фатальная ТЭЛА / смерть в случае, когда нельзя исключить ТЭЛА	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Массивное или клинически значимое небольшое кровотечение	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Эпизоды массивных кровотечений	40 (1.0%)	72 (1.7%)
а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки б) Эноксапарин в течение не менее 5 дней с 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.		

Чистая клиническая выгода (события первичной конечной точки эффективности плюс массивные кровотечения) в сводном анализе составила: ОР 0,849; 95% ДИ: 0,614–0,967, номинальное значение P = 0,0244).

В исследовании Einstein Extension (см. таблицу 8) ривароксабан превосходил плацебо по первичным и вторичным конечным точкам эффективности. При анализе первичной конечной точки безопасности (массивные кровотечения) у пациентов, получавших ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки, была статистически незначительно более высокая частота встречаемости конечной точки по сравнению с плацебо. При анализе вторичной конечной точки безопасности (массивные или клинически значимые небольшие кровотечения) в группе приема ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки наблюдалось больше событий конечной точки по сравнению с группой плацебо.

Таблица 8 – Результаты эффективности и безопасности исследования фазы III Einstein Extension

Исследуемая популяция	1197 пациентов продолжили лечение и профилактику рецидивов венозной тромбоэмболии	
Доза 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%)
Массивное или клинически значимое небольшое кровотечение	4 (0.7%)	0 (0.0%)

Эпизоды массивных кровотечений	32 (5.4%)	(1.2%)
а) Ривароксабан 20 мг один раз в сутки * $P < 0,0001$ (для тестирования гипотезы превосходства), ОР = 0,185; 95 ДИ 0,087-0,393.		

В исследовании Einstein Choice (см. таблицу 9) ривароксабан в дозе 20 мг и 10 мг превосходил 100 мг ацетилсалициловой кислоты по первичным конечным точкам эффективности. Частота событий основной конечной точки безопасности (массивные кровотечения) были аналогичны для пациентов, принимавших ривароксабан 20 мг и 10 мг один раз в сутки, по сравнению с 100 мг ацетилсалициловой кислоты.

Таблица 9 – Результаты эффективности и безопасности исследования фазы III Einstein Choice

Исследуемая популяция	3396 пациентов продолжили профилактику рецидивов венозной тромбоземболии		
Дозировка и продолжительность лечения	Ривароксабан 20 мг один раз в сутки N = 1107	Ривароксабан 10 мг один раз в сутки N = 1127	АСК 100 мг один раз в сутки 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%)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	2 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
Симптомный рецидив ВТЭ, инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия внеЦНС	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Массивные 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%)
* $P < 0,001$ (тестирование гипотезы превосходства) ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с АСК 100 мг 1 раз в сутки; ОР = 0,34; 95% ДИ 0,20-0,59. ** $P < 0,001$ (тестирование гипотезы превосходства) ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки по сравнению с 100 мг АСК 1 раз в сутки; ОР = 0,26; 95% ДИ 0,14-0,47. + Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с 100 мг АСК 1 раз в сутки; ОР = 0,44; 95% ДИ 0,27-0,71, $P = 0,0009$ (номинальный). ++ Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки по сравнению с 100 мг АСК 1 раз в сутки; ОР = 0,32; 95% ДИ 0,18-0,55, $P < 0,0001$ (номинальный)			

В дополнение к программе исследования фазы III Einstein было проведено проспективное наблюдательное открытое когортное исследование (XALIA) с оценкой основных исходов, включая рецидивы ВТЭ, массивные кровотечения и смертельные исходы. 5142 пациента с

острым ТГВ были включены в исследование для изучения долгосрочной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией. Частота массивных кровотечений, рецидивов ВТЭ и смертности от всех причин в группе приема ривароксабана составила 0,7%, 1,4% и 0,5% соответственно. Отмечались различия в базовых характеристиках пациентов, включая возраст, онкологические заболевания 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 ОР для сравнения ривароксабана со стандартом лечения в отношении массивных 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.

Результаты в реальной клинической практике соответствуют установленному ранее профилю безопасности для данного показания.

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

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании со ослеплением конечных точек, ривароксабан сравнивался с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, с диагностированным антифосфолипидным синдромом (АФС) и с высоким риском тромбоэмболических осложнений (положительный результат для всех трех антифосфолипидных тестов: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела и антитела к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно из-за большого количества возникших осложнений среди пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина (КК) < 50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2,0 – 3,0). Тромбоэмболические осложнения развились у 12% пациентов, рандомизированных для приема ривароксабана (четыре случая ишемического инсульта и три случая инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, не было сообщений об осложнениях. Массивное кровотечение развилось у 4 пациентов (7%) в группе ривароксабана и у 2 пациентов (3%) в группе варфарина.

Дети

Европейское агентство по контролю за лекарственными препаратами отсрочило обязательство на предоставление результатов исследований профилактики тромбоэмболических осложнений ривароксабана у всех групп детей (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ривароксабан быстро всасывается; максимальные концентрации (C_{max}) достигаются через 2-4 часа после приема таблетки.

После приема внутрь, всасывание ривароксабана почти полное, и биодоступность после приема таблеток в дозе 2,5 мг и 10 мг высокая и составляет 80-100%, независимо от приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на AUC (площадь под кривой «концентрация - время») или C_{max} (максимальная концентрация) ривароксабана в дозах 2,5 мг и 10 мг.

Ривароксабан 2,5 мг и 10 мг можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана носит почти линейный характер при приеме дозы до 15 мг один раз в сутки. При более высоких дозах отмечается ограниченное растворением всасывание

ривароксабана и снижение биодоступности по мере возрастания дозы препарата. Эти изменения более выражены натощак, чем при приеме пищи.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной вариабельностью; межиндивидуальная вариабельность (CV%) составляет от 30% до 40%, кроме дня операции и следующего дня, когда значение вариабельности высокое (70%).

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения препарата в желудочно-кишечном тракте. Сообщается о снижении AUC и C_{max} на 29% и 56%, соответственно, при высвобождении гранул ривароксабана в проксимальном отделе тонкого кишечника, по сравнению с таблетками. Еще более выраженное снижение экспозиции имеет место при высвобождении ривароксабана в дистальном отделе тонкого кишечника или в восходящем отделе толстого кишечника. Поэтому следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, поскольку это может привести к снижению всасывания и как следствие – снижению экспозиции ривароксабана.

Биодоступность (AUC и C_{max}) была сопоставима для 20 мг ривароксабана, принятого перорально в виде измельченной таблетки, смешанной с яблочным пюре или разведенной в воде и введенной через желудочный зонд, с последующим приемом жидкой пищи, по сравнению с приемом цельной таблетки. Учитывая предсказуемый, пропорциональный дозе фармакокинетический профиль ривароксабана, значения биодоступности, полученные в данном исследовании, вероятнее всего применимы и к более низким дозам ривароксабана.

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связывается с сывороточным альбумином – основным связывающим компонентом. Объем распределения – средний; V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация и элиминация

Около 2/3 принятой дозы ривароксабана подвергается метаболической деградации и затем выводится с мочой и калом в одинаковых соотношениях. Оставшаяся треть принятой дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом, путем активной почечной секреции. Метаболизм ривароксабана осуществляется посредством системы цитохрома CYP3A4, CYP2J2 и механизмами, не зависящими от этой системы. Основными участками биотрансформации являются морфолиноновая группа, подвергающаяся окислительной деградации, и гидролизуемые амидные мостики. По данным исследований *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков Р-гр (Р-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости к раку молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является наиболее важным соединением в человеческой плазме, не имеющим значимых или активных циркулирующих метаболитов в плазме. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. После внутривенного введения ривароксабана 1 мг период полувыведения составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение становится зависимым от скорости всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы терминальный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов – у пожилых пациентов.

Особые группы пациентов

Пол

Не было клинически значимых различий в фармакокинетике и фармакодинамике у пациентов мужского и женского пола.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрации ривароксабана в плазме были выше, чем у более молодых пациентов, при этом средние значения AUC были примерно в 1,5 раза выше, в основном из-за сниженного общего и почечного клиренса. Коррекции дозы не требуется.

Масса тела

Слишком малый или большой вес (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрации ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25%). Коррекции дозы не требуется.

Межэтнические различия

Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики ривароксабана у пациентов европеоидной расы, афроамериканцев, латиноамериканцев, японцев или китайцев.

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени и легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана отличается незначительно, что выражается увеличением AUC ривароксабана в среднем в 1,2 раза и сопоставимо с показателем в контрольной группе здоровых добровольцев.

У взрослых пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC значительно увеличилась в 2,3 раза, а свободная AUC – в 2,6 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. У этих пациентов так же отмечается снижение почечного выведения ривароксабана, сходное с пациентами с умеренной почечной недостаточностью. Данные для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют.

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых субъектов. Протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых субъектов.

Пациенты с умеренной печеночной недостаточностью были более чувствительными к ривароксабану, что выражалось в более высокой фармакокинетической и фармакодинамической взаимосвязи между концентрацией ривароксабана в плазме и протромбиновым временем.

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

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдается увеличение экспозиции ривароксабана, коррелирующее со снижением почечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина. У пациентов с легким (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), умеренным (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) и тяжелым (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) нарушением функции почек концентрации ривароксабана в плазме (AUC) были увеличены в 1,4, 1,5 и 1,6 раз, соответственно. Соответствующее усиление фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек общее ингибирование активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2,0 раза, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами, при соответствующем удлинении протромбинового времени в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно. Нет данных о пациентах с клиренсом креатинина < 15 мл/мин.

Вследствие высокого связывания с белками плазмы выведения ривароксабана на фоне диализа не ожидается.

Не рекомендуется принимать пациентам с клиренсом креатинина < 15 мл/мин. Ривароксабан следует с осторожностью назначать пациентам с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин (см. раздел 4.4).

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов, получавших ривароксабан для профилактики ВТЭ в дозе 10 мг один раз в день, средние геометрические значения концентраций (90% prediction interval) через 2-4 часа и примерно через 24 часа после приема дозы (приблизительно представляя максимальные и минимальные концентрации во время интервала дозирования) составляли 101 (7-273) и 14 (4-51) мкг/л соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь между концентрацией ривароксабана в плазме и несколькими конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, протромбинового времени, АЧТВ, HepTest) оценивалась после назначения широкого диапазона доз (5-30 мг два раза в сутки). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха лучше всего описывается $E_{\max}$ моделью. В отношении протромбинового времени линейная модель отрезков описывает данные в лучшей степени. В зависимости от используемых реагентов для определения протромбинового времени, уклон кривой значительно различается. Когда использовался реагент Neoplastin PT, исходное протромбиновое время составляло около 13 с, а уклон составлял от 3 до 4 с/(100 мкг/л). Результаты анализов фармакокинетики/фармакодинамики в исследованиях II и III фаз соответствовали данным, установленным у здоровых субъектов. У пациентов на исходный фактор Ха и ПВ влияет операция, что приводит к разнице в наклоне кривой концентрация-ПВ между днем после операции и стабильным состоянием.

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков до 18 лет не установлены в показаниях к первичной профилактике ВТЭ.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности разовой дозы, фототоксичности, генотоксичности, канцерогенном потенциале и токсичности в отношении несовершеннолетних, не указывают на особую опасность для человека.

Эффекты, наблюдаемые в исследованиях токсичности при введении повторных доз, были в основном связаны с чрезмерной фармакодинамической активностью ривароксабана. У крыс повышенные уровни IgG и IgA в плазме наблюдались при клинически значимых уровнях воздействия.

Не обнаружено влияния на фертильность у мужских и женских особей крыс. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность, связанную с фармакологическим действием ривароксабана (например, обусловленную геморрагическими осложнениями). При клинически значимых концентрациях в плазме наблюдались эмбриональная токсичность (постимплантационная гибель плода, задержка/прогрессирование оссификации, множественные очаги в печени светлого цвета) и увеличение частоты врожденных пороков, а также плацентарные изменения. В пре- и послеродовом исследовании на крысах наблюдалось снижение жизнеспособности потомства при дозах, токсичных для самок.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Повидон (К30)

Кроскармеллоза натрия

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 101)

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Лактоза моногидрат

Оболочка таблетки:

Колликоат IR

Титана диоксид (E171)

Железа оксид красный (E172)

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. Каждые 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

ООО «Фармтехнология»

220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.

Телефон/факс: (017) 309 44 88.

E-mail: ft@ft.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ООО «Фармтехнология», 220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.

Телефон/факс: (017) 309 44 88.

E-mail: ft@ft.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ривароксабан ФТ доступна в едином реестре зарегистрированных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://www.rceth.by>