

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксабан-Тева, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Каждая таблетка содержит 2,5 мг ривароксана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой «Т» на одной стороне и «2R» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ривароксабан-Тева показан к применению у взрослых для:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика смерти вследствие СС причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после ОКС

После ОКС рекомендуемый режим приема для профилактики сосудистых событий составляет по 1 таблетке препарата Ривароксабан-Тева 2,5 мг два раза в день. Пациентам также необходимо принимать суточную дозу АСК 75-100 мг или суточную дозу АСК 75-100 мг в сочетании с суточной дозой клопидогрела 75 мг или стандартной суточной дозой

тиклопидина.

Проводимое лечение должно регулярно оцениваться с точки зрения соблюдения баланса между риском развития ишемических событий и риском кровотечения.

Продолжительность лечения составляет 12 месяцев. Лечение может быть продлено до 24 месяцев для отдельных пациентов, поскольку данные о лечении такой длительности ограничены.

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

Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие СС причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА

Рекомендуемый режим дозирования для профилактики сосудистых событий у пациентов с ИБС или ЗПА составляет по 1 таблетке препарата Ривароксабан-Тева 2,5 мг два раза в день в комбинации с суточной дозой АСК 75-100 мг.

Лечение препаратом Ривароксабан-Тева в дозе 2,5 мг должно быть долгосрочным при условии, что получаемая польза перевешивает имеющиеся риски.

Двойная антитромбоцитарная терапия

У пациентов с острым тромботическим явлением или необходимостью вмешательства на сосудах, которым требуется двойная антитромбоцитарная терапия, следует оценить необходимость продолжения приема по 1 таблетке препарата Ривароксабан-Тева 2,5 мг два раза в день в зависимости от типа тромботического явления или процедуры, а также вида антитромбоцитарной терапии. Безопасность и эффективность препарата Ривароксабан-Тева в дозе 2,5 мг при приеме два раза в день в комбинации с АСК и клопидогрелом или тиклопидином были изучены только у пациентов, недавно перенесших ОКС (см. раздел 4.1.). Применение двойной антитромбоцитарной терапии в комбинации с приемом препарата Ривароксабан-Тева в дозе 2,5 мг два раза в день у пациентов с ИБС или ЗПА не изучалось (см. разделы 4.4. и 5.1.).

Действия при пропуске приема препарата

Если доза пропущена, пациент должен продолжить прием препарата Ривароксабан-Тева в обычной дозе, то есть в следующий запланированный в соответствии с рекомендациями прием. Дозу не следует удваивать, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Переход с терапии антагонистами витамина К (АВК) на терапию препаратом

Ривароксабан-Тева

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

Переход с терапии препаратом Ривароксабан-Тева на терапию АВК

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

Пациентам, которые переходят с терапии препаратом Ривароксабан-Тева на терапию АВК, следует одновременно принимать АВК до тех пор, пока значение МНО не составит $\geq 2,0$. В первые два дня переходного периода АВК следует применять в стандартных дозах, адаптируя впоследствии дозу АВК в соответствии со значением МНО. Так как пациенты в этот период получают одновременно, и препарат Ривароксабан-Тева, и АВК, МНО следует оценивать не ранее, чем через 24 часа (после первой дозы, но до следующего приема препарата Ривароксабан-Тева). Таким образом, после прекращения применения препарата Ривароксабан-Тева определение МНО в качестве надежной оценки терапевтического эффекта АВК может использоваться не ранее, чем через 24 часа после последнего приема препарата Ривароксабан-Тева (см. разделы 4.5. и 5.2.).

Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на терапию препаратом Ривароксабан-Тева

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата Ривароксабан-Тева следует начинать за 0-2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с терапии препаратом Ривароксабан-Тева на терапию парентеральными антикоагулянтами

Следует отменить препарат Ривароксабан-Тева и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в то время, когда нужно было принимать следующую дозу препарата Ривароксабан-Тева.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Ограниченные клинические данные, полученные в исследованиях у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК 15-29 мл/мин), указывают на то, что концентрация ривароксабана в плазме крови в данной популяции пациентов значительно повышена. Поэтому у таких пациентов препарат Ривароксабан-Тева необходимо применять с осторожностью (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Применение препарата Ривароксабан-Тева противопоказано у пациентов с КК < 15 мл/мин (см. раздел 4.3., 4.4. и 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Ривароксабан-Тева противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени класса В и С по классификации Чайлд- Пью (см. разделы 4.3. и 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. разделы 5.2.).

Риск развития кровотечения возрастает с возрастом (см. раздел 4.4.).

Масса тела

Коррекции дозы в зависимости от массы тела не требуется (см. раздел 5.2.).

Пол

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

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения у детей и подростков до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Таким образом, препарат Ривароксабан-Тева не рекомендован для применения у детей и подростков младше 18 лет.

Способ применения

Внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ривароксабан-Тева может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре, непосредственно перед приемом внутрь.

Предварительно измельченная таблетка препарата Ривароксабан-Тева может быть введена через назогастральный или желудочный зонд после подтверждения положения

зонда в желудке (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 значимые активные кровотечения.
- Заболевания или состояние с высоким риском развития обширного кровотечения. Например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском развития кровотечений, недавно полученные черепно-мозговая травма или травма спинного мозга, недавно проведенное хирургическое вмешательство на головном мозге, спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное варикозное расширение вен пищевода или подозрение на него, артериовенозная мальформация, сосудистая аневризма или значимая патология сосудов спинного или головного 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, апиксабан, дабигатрана этексилат 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 артериального катетера (см. раздел 4.5.).
- Лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) (см. раздел 4.4.).
- Одновременное применение с АСК у пациентов с ИБС или ЗПА, ранее перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также в течение первого месяца после не лакунарного инсульта (см. раздел 4.4.).
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2.).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов после ОКС эффективность и безопасность применения ривароксана 2,5 мг два раза в день были изучены в комбинации с антиагрегантным средством – АСК или с АСК и клопидогрелом/тиклопидином. Применение в комбинированной терапии с другими антиагрегантными средствами (например, прасутгрелом или тикагрелором) не

было изучено, по этой причине не рекомендовано к применению.

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

В ходе лечения рекомендовано клиническое наблюдение в соответствии с рекомендациями применения антикоагулянтов.

Риск развития кровотечений

Как и при приеме других антикоагулянтов, необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Ривароксабан-Тева, для выявления признаков кровотечения. Следует принимать препарат с осторожностью при состояниях, сопровождающихся повышенным риском развития кровотечения.

В случае тяжелого кровотечения прием препарата Ривароксабан-Тева должен быть прекращен (см. раздел 4.9.).

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

Некоторые подгруппы пациентов, указанные ниже, подвержены повышенному риску развития кровотечений. У пациентов с известным повышенным риском кровотечения следует оценить соотношение пользы применения препарата Ривароксабан-Тева в комбинации с двойной антиагрегантной терапией (с целью профилактики атеротромботических явлений) и риска развития кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием таких пациентов после начала лечения с целью своевременного выявления признаков и симптомов осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел 4.8.). Следует проводить поиск источника вероятного кровотечения при любом необъяснимом снижении уровня гемоглобина в крови или артериального давления.

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 (КК <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 Ксарелто должен применяться с осторожностью у пациентов с КК 15–29 мл/мин. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с КК <15 мл/мин (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Препарат Ксарелто 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 противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-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), ингибиторы агрегации тромбоцитов (т. е. антиагреганты), другие антитромботические препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

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

Пациенты, получающие препарат Ривароксабан-Тева в сочетании с АСК или препарат Ривароксабан-Тева в сочетании с АСК и антиагрегантами, в качестве длительного сопутствующего лечения могут получать НПВП только в том случае, если польза такого применения превышает риск развития кровотечения.

Другие факторы повышенного риска развития кровотечения

Препарат Ривароксабан-Тева, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять при лечении пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, в том числе:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;

- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут потенциально 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.

Следует применять с осторожностью у пациентов с ОКС и ИБС/ЗПА:

- в возрасте ≥ 75 лет при одновременном применении с АСК или с АСК и клопидогрелом или тиклопидином. Следует регулярно оценивать соотношение «польза – риск» индивидуально у каждого пациента;
- с низкой массой тела (< 60 кг) при одновременном применении с АСК или с АСК и клопидогрелом или тиклопидином;
- пациенты с ИБС и клинически выраженной сердечной недостаточностью тяжелой степени. Данные исследований показали, что у таких пациентов эффективность ривароксабана может быть снижена (см. раздел 5.1.).

Пациенты со злокачественными новообразованиями

Пациенты со злокачественным новообразованием могут одновременно подвергаться более высокому риску развития кровотечения и тромбоза. Следует индивидуально оценивать соотношение пользы антитромботической терапии с риском развития кровотечения у пациентов с активным злокачественным новообразованием в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Злокачественные новообразования, расположенные в желудочно-кишечном тракте или мочеполовой системе, ассоциированы с повышенным риском развития кровотечения во время терапии ривароксабаном.

У пациентов со злокачественными новообразованиями и с высоким риском развития кровотечения применение ривароксабана противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с искусственным клапаном сердца

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

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия не рекомендуется у

пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован АФС. В частности, у пациентов с устойчивым тройным позитивным АФС (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I), терапия антикоагулянтами прямого действия сопровождается повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией АВК.

Пациенты с инсультом и/или ТИА в анамнезе

Пациенты с ОКС

Прием препарата Ривароксабан-Тева в дозе 2,5 мг противопоказан у пациентов с ОКС, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе (см. раздел 4.3.). Было проведено исследование лишь нескольких пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, но полученные ограниченные данные демонстрируют отсутствие пользы от лечения ривароксабаном у таких пациентов.

Пациенты с ИБС и ЗПА

Пациенты с ИБС или ЗПА, у которых ранее в анамнезе наблюдался геморрагический или лакунарный инсульт, а также пациенты в течение первого месяца после ишемического нелакунарного инсульта, не изучались (см. раздел 4.3.).

Пациенты после недавно перенесенной процедуры реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА с предшествующим инсультом или ТИА не изучались. У этих пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, следует избегать лечение ривароксабаном 2,5 мг.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При выполнении эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу.

Риск этих осложнений повышается 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 осложнений. 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 относительный риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозировке 2,5 мг два раза в день с АСК или с АСК и клопидогрелом или тиклопидином в описанных ситуациях отсутствует.

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

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств кроме операций по замене тазобедренного или коленного сустава

При необходимости проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства по возможности прием препарата Ривароксабан-Тева 2,5 мг следует прекратить по крайней мере за 12 часов до вмешательства на основании клинической оценки состояния пациента врачом.

Если у пациента, получающего ингибиторы агрегации тромбоцитов, которому проводится плановое оперативное вмешательство, отсутствует необходимость в антиагрегантном эффекте, применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить, как указано в инструкции по применению препарата, предоставляемой производителем.

Если процедуру нельзя отложить, необходимо провести сравнительную оценку повышенного риска кровотечения и необходимости срочного вмешательства.

Прием препарата Ривароксабан-Тева следует возобновить, как только это будет возможно, после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и при наличии адекватного гемостаза (см. раздел 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Риск развития кровотечения может увеличиваться с увеличением возраста пациента (см. раздел 5.2.).

Кожные реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса – Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и

системными симптомами, на фоне применения ривароксабана (см. раздел 4.8). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску возникновения этих реакций на ранних этапах лечения: начало реакции в большинстве случаев происходит в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии каких-либо других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию ривароксабаном.

Вспомогательные вещества

Препарат Ривароксабан-Тева содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо- галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

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

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или P-гликопротеина, будут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме крови до менее значимых значений.

Кларитромицин (500 мг 2 раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и $C_{\max}$ в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4.).

Эритромицин (500 мг 3 раза в день), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4 и P-гликопротеин, вызывал увеличение значений средней AUC и $C_{\max}$ ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства

пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска. У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек эритромицин (500 мг 3 раза в день) вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,8 раза и $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек эритромицин вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 2,0 раза и $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным вследствие нарушения функции почек (см. раздел 4.4.).

Флуконазол (400 мг 1 раз в день), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4, вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и $C_{\max}$ в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел 4.4.).

Следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедавроном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности антифактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана. В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы 4.3. и 4.4.).

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного назначения ривароксабана в дозе 15 мг и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого удлинения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ. Не наблюдалось никаких клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана и 500 мг ацетилсалициловой кислоты.

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

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении ривароксабана с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку

применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения (см. раздел 4.4.).

СИОЗС/СИОЗСН

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

Варфарин

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

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

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

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не обнаружено.

Индукторы CYP3A4

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

Сопутствующее применение других препаратов

Не отмечалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических

взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстратом CYP3A4), дигоксином (субстратом P-гликопротеина), аторвастатином (субстратом CYP3A4 и P-gp) или омепразолом (ингибитором протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует никакие основные изоформы CYP, подобные CYP3A4.

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

Влияние на лабораторные параметры

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

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. Фармакодинамические данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении ривароксабана в грудное молоко. Препарат Ривароксабан-Тева противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Ривароксабан-Тева.

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 (см. раздел 5.3.).

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

Ривароксабан практически не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При применении ривароксабана

отмечались случаи обмороков (с частотой: нечасто) и головокружения (с частотой: часто) (см. раздел 4.8), которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами. Пациентам, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не следует управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивали в тринадцати исследованиях III фазы.

Суммарно 69608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы и 488 детей в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы принимали ривароксабан (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Число исследуемых пациентов, общая суточная доза препарата и максимальная продолжительность лечения в исследованиях фазы III

Показание к применению	Число пациентов*	Общая суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика венозной тромбозной (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава	6097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов с соматическими заболеваниями	3997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	6790	День 1-21: 30 мг День 22 и далее: 20 мг После минимум 6 месяцев: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальный стандартной антикоагулянтной терапии	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ	12 месяцев

Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	7750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов после ОКС	10 225	5 мг или 10 мг соответственно, при сопутствующем применении с АСК или АСК + клопидогрел или тиклопидин	31 месяц
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов с ИБС/ЗПА	18 244	5 мг при сопутствующем применении с АСК/10 мг при монотерапии	47 месяцев
	3 256**	5 мг при сопутствующем применении с АСК	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 3). 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

Показание к применению	Кровотечение	Анемия
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава	6,8 % пациентов	5,9 % пациентов
Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	12,6 % пациентов	2,1 % пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	23 % пациентов	1,6 % пациентов
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных детей в возрасте до <18 лет после начальной 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
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ)	22 на 100 пациенто-лет	1,4 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических явлений 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 кровотечениях.

** 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 нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): 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 ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов в клинических исследованиях III фазы или в пострегистрационном периоде применения*, а также у педиатрических пациентов в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышенное содержание тромбоцитов) ^A , тромбоцитопения	-	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы				

-	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек	-	Анафилактические реакции, 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 (в том числе в конъюнктиву глаза)	-	-	-	-
Нарушения со стороны сердца				
-	Тахикардия	-	-	-
Нарушения со стороны сосудов				
Снижение артериального давления, гематома	-	-	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье	-	-	Эозинофильная пневмония	-
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в ЖКТ и боль в животе, 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 в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы ^A в плазме крови, повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) ^A в плазме крови	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него), холестаз, гепатит (в том числе гепатоцеллюлярное поражение)	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (в том числе нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожное и подкожное кровоизлияние	Крапивница	-	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS- синдром	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечности ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу	-	Компартмент-синдром вследствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				

Кровотечение из мочеполовых путей (в том числе гематурия и меноррагия ^В), нарушение функции почек (в том числе повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови)	-	-	-	Почечная недостаточность/ острая почечная недостаточность на фоне кровотечения, достаточного, чтобы вызвать гипоперфузию почек
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка ^А , периферический отек, общий упадок сил (в том числе утомляемость и астения)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек ^А	-	-
Лабораторные и инструментальные данные				
-	Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ^А , липазы ^А , амилазы ^А в плазме крови	-	-	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны ^А	-	Псевдоаневризма сосуда ^С	-	-

А: наблюдали при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава

В: наблюдали при лечении ТГВ, ТЭЛА и при профилактике рецидивов ТГВ/ТЭЛА; у женщин младше 55 лет: очень часто

С: наблюдали нечасто при профилактике развития атеротромботических явлений у пациентов после ОКС (после чрескожного коронарного вмешательства).

*: применяли предварительно определенный селективный подход к сбору данных о нежелательных реакциях. На основании анализа данных этих исследований частота нежелательных реакций не повысилась, и новых нежелательных реакций идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Применение ривароксабана, в связи с его фармакологическим механизмом действия, может быть связано с повышением риска развития скрытого или явного кровотечения любой локализации, что может вызвать постгеморрагическую анемию. Признаки, симптомы и степень тяжести (в том числе смерть) будут отличаться 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: кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей, включая патологическое кровотечение из влагалища или обильное менструальное кровотечение) и анемия чаще возникали при длительном применении ривароксабана по сравнению с лечением АВК. Поэтому для диагностики скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения помимо надлежащего клинического наблюдения может быть важно лабораторное исследование уровня гемоглобина/гематокрита, если это будет признано целесообразным. Риск развития кровотечений может быть выше в определенных группах пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или у пациентов, получающих сопутствующее лечение, влияющее на гемостаз (см. раздел 4.4. «Риск кровотечений»). Возможно усиление и/или увеличение продолжительности менструального кровотечения. Геморрагические осложнения могут проявляться такими симптомами как слабость, бледность, головокружение, головная боль или необъяснимый отек, одышка и шок неясной этиологии. В некоторых случаях последствиями анемии были симптомы ишемии сердца, такие как боль в грудной клетке или стенокардия.

При применении ривароксабана были зарегистрированы осложнения, возникающие на фоне тяжелого кровотечения, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность, вызванная гипоперфузией. Поэтому при оценке состояния всех пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, следует учитывать риск развития кровотечения.

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)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего увеличения средней концентрации ривароксабана в плазме при применении супратерапевтических доз, равных 50 мг или выше.

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

Лечение передозировки

В случае передозировки ривароксабана можно применить активированный уголь для уменьшения всасывания препарата.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости вообще отменить лечение данным препаратом. $T_{1/2}$ ривароксабана составляет приблизительно от 5 до 13 часов (см. раздел 5.2.). Лечение должно быть подобрано индивидуально 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 применением процедур контроля за продолжением кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитарной массы.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический антидот ингибитора 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. При обширных кровотечениях следует рассмотреть возможность консультации гематолога (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 аминакапроновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует. Учитывая высокий уровень связывания с белками плазмы крови, ривароксабан не выводится с помощью диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое тесно коррелирует с концентрациями в плазме крови (коэффициент корреляции 0,98), если для анализа

используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и сертифицировано для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов. В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев ($n = 22$) было выявлено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: трехфакторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X). Трехфакторный концентрат протромбинового комплекса снизил средние значения протромбинового времени (Neoplastin), примерно на 1,0 секунду в течение 30 минут, по сравнению со снижением примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, трехфакторный концентрат протромбинового комплекса оказал более сильное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса. У пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-перцентили значений для протромбинового времени (Neoplastin) через 2–4 часа после приема таблетки (т. е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 секунд.

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 ривароксабаном 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).

Клиническая эффективность и безопасность

ОКС

Клиническая программа ривароксабана была разработана с целью демонстрации эффективности ривароксабана для профилактики смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с недавним ОКС (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST или нестабильная стенокардия). В ключевом двойном слепом исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 15526 пациентов были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп лечения: ривароксабан 2,5 мг перорально два раза в день, 5 мг перорально два раза в день или плацебо два раза в день, в комбинации с монотерапией АСК или двойной антитромбоцитарной терапией (АСК и тиаенопирин (клопидогрел или тиклопидин)). Пациенты с ОКС в возрасте до 55 лет должны были иметь либо сахарный диабет, либо

перенесенный ранее инфаркт миокарда. Среднее время лечения составило 13 месяцев, а максимальный срок лечения достигал почти 3 года. 93,2 % пациентов получали лечение АСК одновременно с тииенопиридином и 6,8 % только АСК. Среди пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, 98,8 % получали клопидогрел, 0,9 % тиклопидин и 0,3 % прасугрел. Пациенты получали первую дозу ривароксабана минимум через 24 часа и до 7 дней (в среднем 4,7 дня) после поступления в больницу, но как можно скорее после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации) и когда парентеральная антикоагулянтная терапия обычно прекращается.

Как режим 2,5 мг ривароксабана два раза в день, так и 5 мг ривароксабана два раза в день были эффективны в дальнейшем снижении частоты сердечно-сосудистых событий на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии. При приеме 2,5 мг два раза в день снижалась смертность, и было доказано, что при более низкой дозе риск кровотечений ниже, поэтому рекомендуется назначать ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день совместно с монотерапией АСК или двойной антитромбоцитарной терапией (АСК и клопидогрел или тиклопидин) для профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов после ОКС с повышенными сердечными биомаркерами.

По сравнению с плацебо ривароксабан значительно снижал первичную комбинированную конечную точку, включающую смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт. Преимущество терапии, обусловленное снижением смерти вследствие сердечно-сосудистых событий и инфаркта миокарда, проявлялось рано и сохранялось в течение всего периода лечения (см. таблицу 4 и рисунок 1). Также была значительно снижена первая вторичная конечная точка, включающая смерть от всех причин, инфаркт миокарда или инсульт. Дополнительный ретроспективный анализ показал номинально значимое снижение частоты тромбоза стента по сравнению с плацебо (см. таблицу 4). Частота основной конечной точки безопасности (не связанных с аортокоронарным шунтированием (АКШ) больших кровотечений по шкале TIMI) была выше у пациентов, получавших ривароксабан, чем у пациентов, получавших плацебо (см. таблицу 6). Однако частота смертельных кровотечений, артериальной гипотензии, требующей лечения внутривенными инотропными средствами, и хирургического вмешательства при продолжающемся кровотечении была одинаковой для ривароксабана и плацебо.

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

Пациенты с повышенными биомаркерами (тропонин или СК-МВ) и без предшествующего инсульта/ТИА составляли 80 % исследуемой популяции. Результаты этой популяции пациентов также соответствовали общим результатам эффективности и безопасности.

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

Исследуемая популяция	Пациенты с недавним острым коронарным синдромом ^{a)}	
Терапевтическая доза	Ривароксабан 2,5 мг, два раза в день, N=5114 n (%) Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ) p-значение ^{b)}	Плацебо N=5113 n (%)
Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Смерть вследствие любых причин, инфаркт миокарда или инсульт	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин	94 (1,8 %) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Смерть вследствие любых причин	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Инфаркт миокарда	205 (4,0 %) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Инсульт	46 (0,9 %) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Тромбоз стента	61 (1,2 %) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) измененный подход обработки набора анализов (подход с обработкой полного набора анализов при тромбозе стента)

b) по сравнению с плацебо; логарифмическое значение p-значения

* статистически превосходящий

** номинально значимый

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

Исследуемая популяция	Пациенты с недавним острым коронарным синдромом, перенесшие ЧКВ ^{a)}
-----------------------	---

Терапевтическая доза	Ривароксабан, 2,5 мг, два раза в день, N=3114 n (%) ОР (95 % ДИ) р-значение ^{b)}	Плацебо N=3096 n (%)
Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Смерть вследствие любых причин	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Инфаркт миокарда	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Инсульт	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Тромбоз стента	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

а) измененный подход обработки набора анализов (подход с обработкой полного набора анализов при тромбозе стента)

б) по сравнению с плацебо; логарифмическое значение р-значения

** номинально значимый

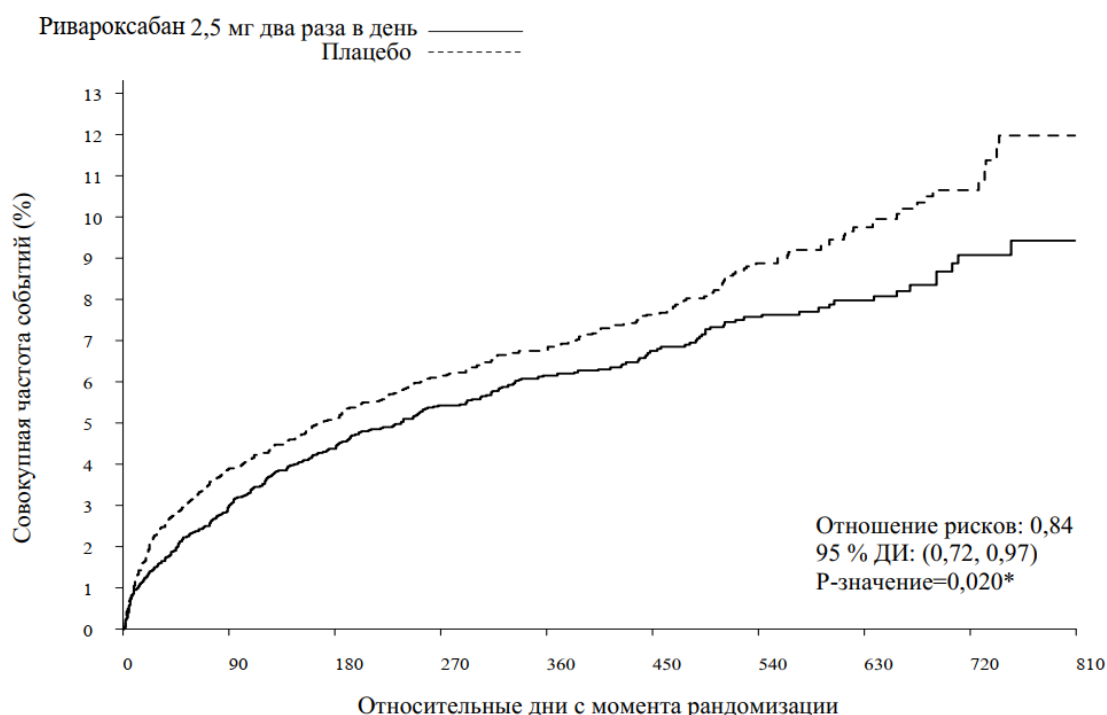
Таблица 6. Результаты безопасности из исследования III фазы ATLAS ACS 2 TIMI 51

Исследуемая популяция	Пациенты с недавним острым коронарным синдромом ^{a)}	
Терапевтическая доза	Ривароксабан 2,5 мг, два раза в день, N=5115 n (%) ОР (95 % ДИ) р-значение ^{b)}	Плацебо N=5125 n (%)
Большое кровотечение по шкале TIMI, не связанное с аортокоронарным шунтированием	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Смертельное кровотечение	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)

Симптоматическое внутричерепное кровоизлияние	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Гипотензия, требующая лечения внутривенными инотропными препаратами	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Хирургическое вмешательство по поводу продолжающегося кровотечения	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Переливание 4 или более единиц крови в течение 48 часов	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

- а) популяция безопасности, получающая терапию
б) по сравнению с плацебо; логарифмическое значение р-значения
* статистически превосходящий

Рисунок 1. Время до первого наступления первичной конечной точки эффективности
(смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт)



Количество пациентов из группы риска

Ривароксабан	5114	4431	394 3	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Плацебо	5113	4437	397 4	3253	2664	2059	1460	878	421	87

ИБС/ЗПА

Исследование III фазы COMPASS (27395 пациентов, 78,0 % мужчин, 22,0 % женщин)

продemonстрировало эффективность и безопасность ривароксабана для профилактики неблагоприятных событий, включающих смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, у пациентов с ИБС или симптомным ЗПА с высоким риском ишемических событий. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 23 месяца и максимум 3,9 года.

Пациенты, не нуждавшиеся в постоянном лечении ингибиторами протонной помпы, были рандомизированы на прием пантопразола или плацебо. Затем все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на прием ривароксабана 2,5 мг два раза в день/АСК 100 мг один раз в день, ривароксабана 5 мг два раза в день или только АСК 100 мг один раз в день и соответствующие им плацебо.

У пациентов с ИБС была многососудистая ИБС и/или предшествующий инфаркт миокарда. Для пациентов в возрасте <65 лет требовалось наличие атеросклероза, поражающего по крайней мере два сосудистых русла, или по крайней мере два дополнительных сердечно-сосудистых фактора риска.

Пациенты с ЗПА ранее перенесли такие вмешательства, как шунтирование или чрескожная транслюминальная ангиопластика, или ампутацию конечности или стопы по поводу заболевания артериальных сосудов или имели перемежающуюся хромоту с соотношением артериального давления лодыжки/руки <0,90 и/или значительный стеноз периферических артерий, или предшествующую реваскуляризацию сонной артерии, или бессимптомный стеноз сонной артерии $\geq 50\%$.

В исследование не включались пациенты, которым была необходима двойная антитромбоцитарная или другая антитромбоцитарная терапия, не связанная с АСК, или прием пероральных антикоагулянтов, а также пациенты с высоким риском кровотечения, сердечной недостаточностью с фракцией выброса <30 % или III или IV классом по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, любым ишемическим нелакунарным инсультом в течение 1 месяца или любым геморрагическим или лакунарным инсультом в анамнезе. Ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК в дозе 100 мг один раз в день превосходил АСК в дозе 100 мг в отношении снижения первичной комбинированной конечной точки, включающей смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт (см. таблицу 7 и рисунок 2).

У пациентов, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК в дозе 100 мг один раз в день, наблюдалось значительное увеличение событий первичной конечной точки безопасности (большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH) по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию АСК в дозе 100 мг (см. таблицу 8).

По первичной конечной точке эффективности наблюдаемое преимущество ривароксабана

в дозе 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день по сравнению с АСК 100 мг один раз в день составило $OR=0,89$ (95 % ДИ 0,7–1,1) у пациентов ≥ 75 лет (частота встречаемости: 6,3 % против 7,0 %) и $OR=0,70$ (95 % ДИ 0,6–0,8) у пациентов < 75 лет (3,6 % против 5,0 %). Частота больших кровотечений по модифицированным критериям ISTH составила $OR=2,12$ (95 % ДИ 1,5–3,0) у пациентов ≥ 75 лет (5,2 % против 2,5 %) и $OR=1,53$ (95 % ДИ 1,2–1,9) у пациентов < 75 лет (2,6 % против 1,7 %).

Применение пантопразола в дозе 40 мг один раз в день в дополнение к изучаемому антитромботическому препарату пациентами, не имеющими клинической необходимости в ингибиторе протонной помпы, не показало никакой пользы в предотвращении осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (т.е. сочетание кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, изъязвлений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, обструкции или перфорации верхних отделов желудочно-кишечного тракта); частота возникновения осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта составила 0,39 на 100 пациенто-лет в группе, получавшей пантопразол в дозе 40 мг один раз в день, и 0,44 на 100 пациенто-лет в группе, получавшей плацебо один раз в день.

Таблица 7. Результаты эффективности из исследования III фазы COMPASS

Исследуемая популяция	Пациенты с ИБС/ЗПА ^{a)}					
	Ривароксабан 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день N=9152		АСК 100 мг один раз в день N=9126			
Терапевтическая доза	Пациенты с событиями	КМ %	Пациенты с событиями	КМ %	ОР (95 % ДИ)	р-значение ^{b)}
Инсульт, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно- сосудистых причин	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
					0.58	

- Инсульт	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	(0,44; 0,76)	p = 0,00006
- Инфарк т миокар да	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- Смерть вследствие сердечно- сосудистых причин	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Смертность от всех причин	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Острая ишемия конечности	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

а) анализ популяции по назначенному лечению, первичный анализ

б) по сравнению с АСК 100 мг; логарифмическое значение р-значения

* Снижение первичной конечной точки эффективности было статистически значимо выше.

ДИ: доверительный интервал; КМ %: оценки совокупного риска заболеваемости по Каплану-Мейеру, рассчитанные на 900 дней

Таблица 8. Результаты безопасности из исследования III фазы COMPASS

Исследуемая популяция	Пациенты с ИБС/ЗПА ^{а)}		
Терапевтическая доза	Ривароксабан 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день, N=9152 n (Кум. риск %)	АСК 100 мг один раз в день N=9126 n (Кум. риск %)	Отношение рисков (95 % ДИ) р-значение ^{б)}
Большое кровотечение по модифицированным критериям ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001

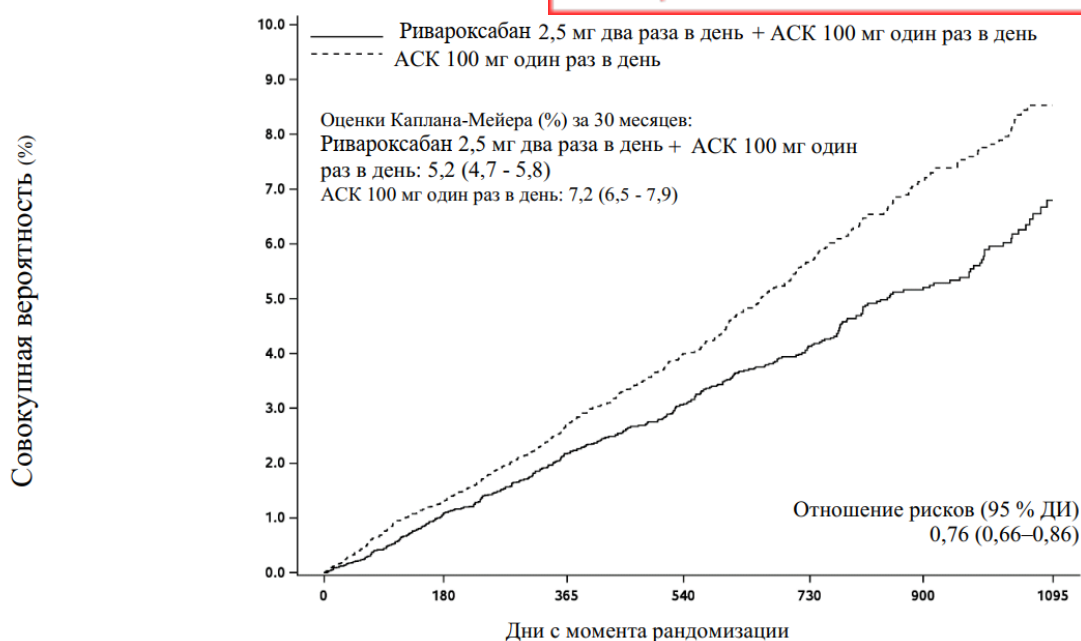
- Кровотечение со смертельным исходом	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Симптоматическое кровотечение в критическом органе (несмертельное)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Кровотечение в месте хирургического вмешательства, требующее повторной операции (несмертельное, не в критическом органе)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Кровотечение, приводящее к госпитализации (несмертельное, не в критическом органе, не требующее повторной операции)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- С ночным пребыванием	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Без ночного пребывания	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Сильное желудочно-кишечное кровотечение	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Сильное внутричерепное кровотечение	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

а) анализ популяции пациентов по намерению лечить, первичный анализ

б) по сравнению с АСК 100 мг; логарифмическое значение p-значения

ДИ: доверительный интервал; Кум. риск: Кумулятивный риск заболеваемости (оценки Каплана-Мейера) через 30 месяцев; ISTH: Международное общество по тромбозу и гемостазу

Рисунок 2. Время до первого наступления первичной конечной точки эффективности (инсульт, инфаркт миокарда, смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) в исследовании COMPASS



Количество пациентов из группы риска

Ривароксабан 2,5 мг два раза в день + АСК 100 мг один раз в день	9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
АСК 100 мг один раз в день	9126	8982	7798	6233	3860	2253	668

ДИ: доверительный интервал

Пациенты после недавней процедуры реваскуляризации нижней конечности вследствие симптомного ЗПА

В ключевом двойном слепом исследовании III фазы VOYAGER PAD 6564 пациента после недавней успешной процедуры реваскуляризации нижней конечности (хирургической или эндоваскулярной, включая гибридные процедуры) из-за симптомного ЗПА были рандомизированы случайным образом в соотношении 1:1 в одну из двух групп антитромботического лечения: ривароксабан 2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК 100 мг один раз в день или АСК 100 мг один раз в день. Пациентам было разрешено дополнительно получать стандартную дозу клопидогрела один раз в день в течение срока до 6 месяцев. Целью исследования было продемонстрировать эффективность и безопасность ривароксабана в комбинации с АСК для профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта, смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, острой ишемии конечности или большой ампутации сосудистой этиологии у пациентов после недавних успешных процедур реваскуляризации нижних конечностей вследствие симптомного ЗПА.

Были включены пациенты в возрасте ≥ 50 лет с документально подтвержденным умеренным или тяжелым симптомным атеросклеротическим ЗПА нижних конечностей, подтвержденным всем из перечисленного: клинически (т.е. функциональными ограничениями), анатомически (т.е. визуализацией, подтверждающей наличие ЗПА

дистальное наружной подвздошной артерии) и гемодинамически (лодыжечно-плечевой индекс [ЛПИ] $\leq 0,80$ или пальце-плечевой индекс [ППИ] $\leq 0,60$ для пациентов без реваскуляризации конечностей в анамнезе или ЛПИ $\leq 0,85$ или ППИ $\leq 0,65$ для пациентов с реваскуляризацией конечностей в анамнезе). Были исключены пациенты, нуждавшиеся в двойной антитромбоцитарной терапии в течение более 6 месяцев или в любой дополнительной антитромбоцитарной терапии, отличной от АСК и клопидогрела, или пероральной антикоагулянтной терапии, а также пациенты с внутричерепным кровоизлиянием, инсультом или ТИА в анамнезе, или пациенты с рСКФ < 15 мл/мин.

Средняя продолжительность наблюдения составила 24 месяца, а максимальный срок наблюдения $\square 4,1$ года. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 67 лет, а 17 % пациентов были старше 75 лет. Среднее время от процедуры индексной реваскуляризации до начала исследуемого лечения в общей популяции составило 5 дней (6 дней после хирургической и 4 дня после эндоваскулярной реваскуляризации, включая гибридные процедуры). В целом, 53,0 % пациентов получали кратковременную фоновую терапию клопидогрелом средней продолжительностью 31 день. Согласно протоколу исследования, лечение может быть начато как можно скорее, но не позднее, чем через 10 дней после успешной надлежащей процедуры реваскуляризации и обеспечения гемостаза. Ривароксабан 2,5 мг два раза в день в комбинации с АСК 100 мг один раз в день был эффективнее в снижении первичной комбинированной конечной точки, включающей инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, острую ишемию конечности и большую ампутацию сосудистой этиологии по сравнению с приемом только АСК (см. таблицу 9). Первичная конечная точка безопасности по большим кровотечениям по шкале TIMI была выше у пациентов, получавших ривароксабан и АСК, без увеличения числа смертельных или внутричерепных кровотечений (см. таблицу 10).

Вторичные конечные точки эффективности были протестированы в заранее определенном иерархическом порядке (см. таблицу 9).

Таблица 9. Результаты эффективности из исследования III фазы VOYAGER PAD

Исследуемая популяция	Пациенты после недавней процедуры реваскуляризации нижней конечности вследствие симптомного ЗПА ^{a)}
-----------------------	---

Терапевтическая доза	Ривароксабан 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день N=3286 n (Кум. риск %) ^{c)}	АСК 100 мг один раз в день N=3278 n (Кум. риск %) ^{c)}	Отношение рисков (95 % ДИ) ^{d)}
Первичная конечная точка эффективности^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 ^{e)}*
- Инфаркт миокарда	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ишемический инсульт	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- Смерть вследствие сердечно-сосудистых причин	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Острая ишемия конечности ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Большая ампутация сосудистой этиологии	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Вторичная конечная точка эффективности			
Незапланированная индексная реваскуляризация конечности при рецидивирующей ишемии конечности	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{e)} *
Госпитализация по причине сердечно - сосудистых событий или событий со стороны конечностей (любой из нижних конечностей) тромботического	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)} *

характера			
Смертность от всех причин	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
События ВТЭ	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

- а) анализ популяции пациентов по намерению лечить, первичный анализ; установлено Независимым комитетом по вынесению клинических решений (Independent Clinical Adjudication Committee, ICAC)
- б) совокупность инфаркта миокарда, ишемического инсульта, смерти вследствие сердечно - сосудистых причин (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин и смерть по неизвестной причине), острой ишемии конечности и большой ампутации сосудистой этиологии
- с) при анализе учитывается только первое появление события конечной точки в пределах объема данных от субъекта
- д) ОР (95 % ДИ) основано на модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по типу процедуры, и применении клопидогрела с лечением в качестве единственной коварианты.
- е) Одностороннее р-значение основано на логарифмическом ранговом тесте, стратифицированном по типу процедуры и применению клопидогрела с учетом лечения в качестве фактора.
- ф) острая ишемия конечностей определяется как внезапное значительное ухудшение

перфузии конечностей, либо с новым дефицитом пульса, либо требующее лечебного вмешательства (например, тромболизиса, тромбэктомии или срочной реваскуляризации), и приводящее к госпитализации

* Снижение эффективности было статистически значимо выше. ДИ: доверительный интервал

Таблица 10. Результаты безопасности из исследования III фазы VOYAGER PAD

Исследуемая популяция	Пациенты после недавней процедуры реваскуляризации нижней конечности вследствие симптомного ЗПА ^{a)}		
Терапевтическая доза	Ривароксабан 2,5 мг два раза в день в сочетании с АСК 100 мг один раз в день N=3256 n (Кум. риск %) ^{b)}	АСК 100 мг один раз в день N=3248 n (Кум. риск %) ^{b)}	Отношение рисков (95 % ДИ) ^{c)} p-значение ^{d)}
Большое кровотечение по шкале TIMI (связанное / не связанное с аортокоронарным шунтированием)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Смертельное кровотечение	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Внутричерепное кровоизлияние	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Явное кровотечение, связанное с падением гемоглобина Hb ≥ 5 г/дл / гематокрита Hct ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)

Большое кровотечение по критериям ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Смертельное кровотечение	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Несмертельное кровотечение из критически важных органов	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
Клинически значимое незначительное кровотечение по критериям ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

а) Анализ популяции по безопасности (все рандомизированные субъекты, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата)

б) n = количество субъектов с событиями, N = количество субъектов из группы риска,
 $\% = 100 * n/N$, $n/100$ пац-лет = соотношение числа субъектов с инцидентными событиями
 / кумулятивное время подвергания риску

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

д) Двустороннее р-значение основано на логарифмическом ранговом тесте, стратифицированном по типу процедуры и применению клопидогрела с учетом лечения в качестве фактора.

ИБС с сердечной недостаточностью

В исследование COMMANDER HF были включены 5022 пациента с сердечной недостаточностью и установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) после госпитализации по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности, которые

были рандомизированы случайным образом в одну из двух групп лечения: ривароксабан 2,5 мг два раза в день (N=2507) или плацебо (N=2515), соответственно. Общая медиана продолжительности лечения в исследовании составила 504 дня.

Пациенты должны были иметь симптоматическую сердечную недостаточность в течение не менее 3 месяцев и фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$ в течение одного года с момента включения. Исходно медиана фракции выброса составляла 34 % (IQR: 28–38 %), и 53 % участников относились к III или IV классу согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Первичный анализ эффективности (т. е. совокупность показателей смертности от всех причин, инфаркта миокарда или инсульта) не выявил статистически значимой разницы между группой, получавшей ривароксабан 2,5 мг два раза в день, и группой плацебо с ОР=0,94 (95 % ДИ 0,84–1,05), $p=0,270$. Что касается смертности от всех причин, то между ривароксабаном и плацебо не было различий в количестве событий (частота событий на 100 пациенто-лет; 11,41 против 11,63 (ОР: 0,98; 95 % ДИ: 0,87–1,10; $p=0,743$). Частота развития инфаркта миокарда на 100 пациенто-лет (ривароксабан по сравнению с плацебо) составила 2,08 против 2,52 (ОР 0,83; 95 % ДИ: 0,63–1,08; $p=0,165$), а частота случаев инсульта на 100

пациенто-лет составила 1,08 против 1,62 (ОР: 0,66; 95 % ДИ: 0,47–0,95; $p=0,023$). Основная конечная точка безопасности (т.е. сочетание смертельного кровотечения или кровотечения в критическую область с потенциальной постоянной потерей трудоспособности) наблюдалась у 18 (0,7 %) пациентов в группе ривароксабана 2,5 мг два раза в день и у 23 (0,9 %) пациентов в группе плацебо, соответственно (ОР=0,80; 95 % ДИ 0,43–1,49; $p=0,484$). В группе ривароксабана наблюдалось статистически значимое увеличение частоты больших кровотечений по критериям ISTH по сравнению с плацебо (частота событий на 100 пациенто-лет: 2,04 против 1,21, ОР 1,68; 95 % ДИ: 1,18–2,39; $p=0,003$).

У пациентов с сердечной недостаточностью легкой и средней степени эффекты лечения в подгруппе исследования COMPASS были схожими с эффектами лечения всей исследуемой популяции (см. пункт «ИБС/ЗПА»).

Пациенты с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом высокого риска

В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе и с высоким риском тромбоэмболических событий, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром (положительный результат для всех трех тестов на антифосфолипидный синдром:

наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину

I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты событий у пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2,0–3,0). Тромбоэмболические события произошли у 12 % пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 ишемических инсульта и 3 инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, события не были зарегистрированы. Большое кровотечение произошло у 4 пациентов (7 %) из группы ривароксабана и 2 пациентов (3 %) из группы варфарина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

После приема внутрь ривароксабан всасывается почти полностью, и его биодоступность при приеме таблеток 2,5 мг высокая (80-100 %) как натощак, так и после приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и $C_{\max}$ при приеме дозы 10 мг. Таблетки препарата Ривароксабан-Тева в дозировке 2,5 мг могут приниматься как вместе с пищей, так и натощак, т. е. независимо от времени приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью, коэффициент вариабельности (CV%) варьирует от 30 % до 40 %. Всасывание ривароксабана зависит от места его высвобождения в желудочно-кишечном тракте. Снижение на 29 % и 56 % в AUC и $C_{\max}$ соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось при введении гранулята ривароксабана, в проксимальный отдел тонкой кишки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Поэтому следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции ривароксабана.

Биодоступность (AUC и $C_{\max}$) ривароксабана при приеме внутрь целой таблетки в дозировке 20 мг сопоставима с биодоступностью препарата 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 энтерального

питания. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам.

Распределение

Ривароксабан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови; она составляет приблизительно 92-95 %, в основном ривароксабан связывается с сывороточным альбумином. Объем распределения (V_{ss}) средний, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация и элиминация

Приблизительно $\frac{2}{3}$ от полученной внутрь дозы ривароксабана метаболизируется и затем выводится с мочой и через кишечник в равных соотношениях. Оставшаяся $\frac{1}{3}$ полученной внутрь дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде главным образом за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей. Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Неизмененный ривароксабан является наиболее значимым соединением в плазме крови, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. После внутривенного введения дозы 1 мг $T_{1/2}$ составляет примерно 4,5 часа. После приема внутрь выведение препарата ограничивается его скоростью всасывания. $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 часов у молодых испытуемых и 11-13 часов – у пациентов пожилого возраста.

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

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна при дозах до 15 мг один раз в сутки. При применении ривароксабана в более высоких дозах наблюдается ограничиваемое растворением всасывание со снижением биодоступности и скорости всасывания. Это более заметно при приеме натощак, нежели при приеме с пищей.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пол

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Масса тела

Существенные изменения массы тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияют на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различие составляет менее 25 %). Коррекции дозы не требуется.

Межэтнические различия

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

Нарушение функции печени

У пациентов с циррозом печени и легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза). Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC несвязанного препарата повышалась в 2,6 раз. У таких пациентов также снижалось выведение ривароксабана почками, аналогично пациентам с нарушением функции почек средней степени. Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха увеличивалось в 2,6 раз у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами; показатели протромбинового времени также увеличивались в 2,1 раза. Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией препарата и протромбиновым временем.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечения, включая пациентов с циррозом печени с печеночной недостаточностью класса В и С по классификации Чайлд-Пью.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек наблюдалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, которая оценивалась по КК.

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин), нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-49 мл/мин) или нарушением функции почек тяжелой степени (КК 15-29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC).

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

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК < 15 мл/мин отсутствуют. Учитывая высокую степень связывания препарата с белками плазмы крови, диализ неэффективен.

Применение у пациентов с КК < 15 мл/мин противопоказано. Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с КК 15-29 мл/мин (см. раздел 4.4.).

Фармакокинетика у пациентов

У пациентов, получавших ривароксабан 2,5 мг два раза в день для профилактики атеротромботических явлений после ОКС, средняя геометрическая концентрация (90 % интервал прогнозирования) через 2-4 часа и примерно через 24 часа после приема (приблизительно соответствует $C_{\max}$ и минимальной концентрациям ($C_{\min}$) в интервале дозирования) составляла 47 (13-123) и 9,2 (4,4-18) мкг/л соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость – взаимосвязь между концентрацией ривароксабана в плазме крови и рядом фармакодинамических конечных точек (ингибирование активности фактора Ха, протромбиновое время, АЧТВ, HepTest) оценивали после применения широкого диапазона доз (5-30 мг два раза в день). Зависимость между концентрацией ривароксабана в плазме крови и активностью фактора Ха была максимально полно описана с помощью модели $E_{\max}$. Что касается протромбинового времени, то модель линейной регрессии, как правило, лучше описывает данные. В зависимости от различных реагентов для определения протромбинового времени наклон кривой существенно различался. При применении реагента Неопластин исходное протромбиновое время составляло около 13 с, а наклон – 3-4 с/(100 мкг/л). Результаты анализов фармакокинетической-фармакодинамической зависимости в фазе II и III согласовались с данными, полученными у здоровых добровольцев.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия лаурилсульфат

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай II 85F22055 желтый (поливиниловый спирт, частично гидролизованный (E1203), титана диоксид (E171), макрогол-3350, тальк (E553b), краситель железа оксид желтый (E172)).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистер. По 4 или 7 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки. На внутреннюю сторону картонной пачки приклеена карточка-памятка пациента, которая отделяется путем нажатия по линии перфорации.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан-Тева может быть введена через назогастральный или желудочный зонд. Перед введением препарата Ривароксабан-Тева необходимо убедиться, что зонд располагается в желудке. Следует измельчить таблетку

и смешать с 50 мл воды, затем ввести через назогастральный или желудочный зонд. После чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После введения измельченной таблетки препарата Ривароксабан-Тева 2,5 мг не требуется незамедлительный прием энтерального питания (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Измельченная таблетка препарата Ривароксабан-Тева стабильна в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,
124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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