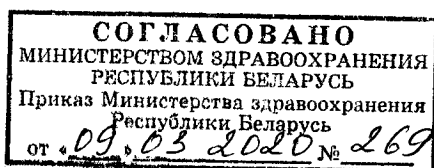


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

Риваксан

Торговое название: Риваксан

Общая характеристика

Международное непатентованное название: ривароксабан (rivaroxaban)

Описание:

Таблетки 2,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета с перламутровым блеском.

Таблетки 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой коричневого цвета с перламутровым блеском.

Таблетки 15 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой темно-оранжевого цвета с перламутровым блеском.

Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки с односторонней насечкой для деления, покрытые оболочкой темно-красного цвета с перламутровым блеском. Таблетки дозировкой 20 мг можно делить на 2 одинаковые части.

Состав:

одна таблетка содержит:

активное вещество: ривароксабан – 2,5 мг, 10 мг, 15 или 20 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, натрия стеарила фумарат, лактоза моногидрат;

состав оболочки:

Таблетки 2,5 мг: гидроксипропилметилцеллюлоза, макрогол 4000, калия алюминия силикат (E555), титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172).

Таблетки 10 мг, 15 мг, 20 мг: гидроксипропилметилцеллюлоза, макрогол 4000, калия алюминия силикат (E555), железа оксид красный (E172).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства. Прямой ингибитор фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ривароксабан - высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при пероральном применении.

Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути играет центральную роль в каскаде коагуляции крови. Фактор Ха напрямую преобразует протромбин в тромбин посредством протромбиназного комплекса, и, в конечном счете,

данная реакция приводит к образованию фибринового сгустка и активации тромбоцитов посредством тромбина. Одна молекула фактора Ха способна образовать более 1000 молекул тромбина ввиду амплификационной природы коагуляционного каскада. Кроме того, скорость реакции связанного с протромбиназой фактора Ха увеличивается в 300 000 раз, по сравнению с таковой для свободного фактора Ха, что вызывает взрывное увеличение образования тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха способные прекратить усиленное увеличение образования тромбина. Как следствие, ривароксабан влияет на некоторые специфические и общие коагуляционные тесты. У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование активности фактора Ха.

Фармакодинамические эффекты

Исследования на человеке показали наличие дозозависимого угнетения активности Ха фактора. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время (ПВ) и близко коррелирует с концентрациями в плазме ($r=0,98$), если для анализа используется набор Neoplastin®. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Показания прибора следует снимать в секундах, поскольку международное нормализованное отношение (МНО) откалибровано и валидировано только для кумаринов и не может применяться для других антикоагулянтов. У пациентов, которым проводятся крупные ортопедические операции, 5/95-перцентили для протромбина (Neoplastin®) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. во время достижения максимального эффекта) варьируют от 13 до 25 секунд.

В клиническом фармакологическом исследовании реверсии фармакодинамики ривароксабана среди здоровых взрослых субъектов ($n=22$), оценивались эффекты единичных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса (КПК), 3-факторного КПК (Факторы II, IX и X) и 4-факторного КПК (Факторы II, VII, IX и X). 3-факторный КПК снизил средние ПВ значения Neoplastin® приблизительно на 1,0 секунду в течение 30 минут, по сравнению с приблизительно 3,5 секундами, наблюдаемыми в случае 4-факторного КПК. Для сравнения, 3-факторный КПК оказал более значительное и более быстрое общее воздействие на обращение изменений в эндогенной генерации тромбина, чем 4-факторный КПК (см. раздел «Передозировка»).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Ривароксабан также влияет на активность анти-фактора Ха, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая программа для ривароксабана была разработана с целью демонстрации его эффективности для предупреждения сердечно-сосудистой (СС) смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта у субъектов с недавним острым коронарным синдромом (ОКС) (инфаркт миокарда с повышением ST-сегмента [ИМСП-ST], инфаркт миокарда без повышения ST-сегмента [ИМБП-ST] или нестабильная стенокардия [НС]). Были включены несколько пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. Ограниченные данные в отношении пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе не подтверждают, что 2,5 мг ривароксабана два раза в сутки плюс АСК либо в комбинации с АСК плюс клопидогрель или тиклопидин, обеспечивает достаточную эффективность у таких пациентов. В базовом, двойном слепом исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 пациентов в произвольном порядке распределили по схеме 1:1:1 в одну из 3 групп лечения: ривароксабан 2,5 мг перорально два раза в сутки, 5 мг перорально два раза в сутки или плацебо два раза в сутки. Медианное значение времени на лечение составило 33 месяцев. Общая продолжительность лечения достигала почти 3 года.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

93,2% пациентов получали сопутствующее лечение АСК плюс тиенопиридин, а 6,8% - только АСК.

Среди пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, 98,8% получали клопидогрель, 0,9% получали тиклопидин, а 0,3% получали прасугрель.

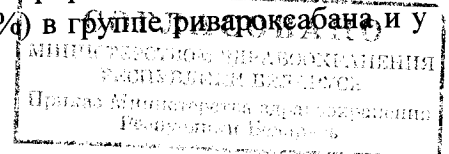
По сравнению с плацебо ривароксабан значительно снизил первичную составную конечную точку СС смерти, ИМ или инсульта. Кроме того, вторичная конечная точка 1 (смерть по любой причине, ИМ или инсульт) также была значительно снижена. Пациенты с ЗСН в анамнезе получали значительную выгоду от лечения ривароксабаном. Дополнительный анализ показал различия в частоте возникновения тромбоза стента, по сравнению с плацебо, в группах 2,5 мг два раза в сутки (ОР: 0,70, 95% ДИ: 0,51, 0,97) и 5 мг два раза в сутки (ОР: 0,70, 95% ДИ: 0,51, 0,98). Показатели частоты возникновения главного исхода в отношении безопасности (явление обширного кровотечения при ТПИМ (тромболизис при инфаркте миокарда), не связанном с АКШ (аортокоронарное шунтирование)) были выше среди пациентов, которых лечили ривароксабаном, чем у пациентов, которые получали плацебо, так же как и показатели частоты возникновения угрожающих жизни явлений кровотечения, однако были сбалансированными между группами ривароксабана и плацебо в отношении следующих компонентов - смертельных явлений кровотечения, гипотензии, требующей лечения с помощью внутривенных инотропных средств, и хирургического вмешательства в связи с продолжающимся кровотечением.

Пациенты получали первую дозу ривароксабана не ранее чем через 24 часа, а также по прошествии периода до 7 дней (в среднем 4,7 дня) после размещения в стационар, а также как можно раньше после стабилизации индексного явления ОКС, включая процедуры реваскуляризации, а также в момент прекращения парентеральной антикоагуляционной терапии.

Оба режима приема ривароксабана - 2,5 мг два раза в сутки и 5 мг два раза в сутки – были эффективными в последующем снижении частоты возникновения СС явлений на фоне стандартного антитромбоцитарного лечения. Режим 2,5 мг два раза в сутки снизил смертность, при этом имеются свидетельства того, что при более низкой дозе существует более низкий риск возникновения кровотечения, поэтому ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки следует применять для предупреждения СС явлений у пациентов после ОКС, в комбинации только с АСК или с АСК плюс тиенопиридин.

Пациенты с высоким риском наличия трех положительных результатов тестов антифосфолипидного синдрома

В рандомизированном, открытом, многоцентровом клиническом исследовании, с ослеплением, у пациентов с тромбозом в анамнезе, диагностированным антифосфолипидным синдромом и с высоким риском тромбоэмболических осложнений (три положительных результата тестов антифосфолипидного синдрома: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину-1), оценивались конечные точки ривароксабана в сравнении с варфарином. После регистрации у 120 пациентов в группе ривароксабана превышения тромбоэмболических осложнений, исследование было преждевременно прекращено. Средний период наблюдения составил 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу, принимающих ривароксабан в дозе 20 мг (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина (CrCl) <50 мл / мин), 61 пациент был включен в группу, принимающих варфарин (международное нормализованное отношение - МНО 2,0-3,0). Тромбоэмболические осложнения развились у 12% пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (четыре ишемических инсульта и три инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, не было зарегистрировано никаких явлений. Сильное кровотечение произошло у четырех пациентов (7%) в группе ривароксабана и у двух пациентов (3%) в группе варфарина.



Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

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

Ривароксабан при приеме внутрь всасывается почти полностью, биодоступность таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг при пероральном приеме высокая (80-100%), не зависит от приема пищи. Прием пищи не влияет на AUC C_{max} ривароксабана, принятого в дозе 2,5 мг и 10 мг. Таблетки ривароксабана дозировкой 2,5 мг и 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

Вследствие снижения степени абсорбции биодоступность ривароксабана составляет 66% при приеме натощак таблетки дозировкой 20 мг. При приеме таблеток ривароксабана дозировкой 20 мг вместе с пищей наблюдается повышение среднего показателя AUC на 39% в сравнении с показателем, отмеченным при приеме натощак, что указывает на почти полную абсорбцию и высокую биодоступность при приеме внутрь. Ривароксабан в дозе 15 и 20 мг следует принимать вместе с приемом пищи (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Фармакокинетика ривароксабана почти линейна в дозе до 15 мг один раз в сутки натощак. В условиях приема таблеток ривароксабана в дозах 10 мг, 15 мг и 20 мг вместе с пищей он характеризуется пропорциональностью доз. При приеме более высоких доз всасывание ривароксабана ограничивается растворимостью, при повышении дозы отмечается снижение биодоступности и скорости всасывания.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (коэффициент вариации) составляет от 30% до 40%. Всасывание ривароксабана зависит от участка высвобождения препарата в желудочно-кишечном тракте. Сообщается о снижении AUC и C_{max} на 29% и 56%, по сравнению с таблетками, когда гранулы ривароксабана высвобождаются в проксимальных отделах тонкой кишки. В дальнейшем экспозиция уменьшается, когда ривароксабан высвобождается в дистальных отделах тонкой кишки или в восходящей кишке. Следует избегать введения ривароксабана дистально к желудку, поскольку это может привести к снижению всасывания и связанной с этим экспозиции ривароксабана.

Биодоступность (AUC и C_{max}) была сопоставима для 20 мг ривароксабана, введенного перорально в виде раздробленной таблетки, смешанной с яблочным пюре, или разбавленного в воде и введенного через желудочный зонд, после чего следовал прием жидкой пищи, по сравнению с цельной таблеткой. С учетом предсказуемого, пропорционального дозе фармакокинетического профиля ривароксабана, значение биодоступности, полученное в данном исследовании, вероятнее всего применимо и к более низким дозам ривароксабана.

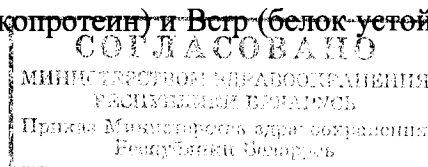
Распределение

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

Биотрансформация и выведение

Приблизительно 2/3 от принятой дозы ривароксабана подвергается метаболической деградации и в дальнейшем в равных частях выводится с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также за счет независимых от системы цитохрома P450 механизмов. Окислительная деградация морфолиновой группы и гидролиз амидных групп являются основными участками биотрансформации. Согласно полученным *in vitro* данным ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеин) и Bcrp (белок устойчивости к раку молочной железы).



Неизмененный ривароксабан является наиболее важным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. 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.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол

У мужчин и женщин клинически релевантные различия фармакокинетики не обнаружены.

Пожилкой возраст

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

Масса тела

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрации ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25 %). Коррекция дозы не требуется.

Этнические различия

Клинически релевантные различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых. Релевантные различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали. У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) среднее значение AUC ривароксабана была значимо выше (в 2,3 раза) такового у здоровых добровольцев. AUC для несвязанной фракции был в 2,6 раза выше. У таких пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, подобно пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести. Данные по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха было в 2,6 раза сильнее у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести, чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести были более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и ПВ.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, которые связаны с коагулопатией, приводящей к клинически релевантному риску кровотечений, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).

Почечная недостаточность

Отмечалось повышение экспозиции ривароксабана, которое коррелировало со снижением функции почек, которую определяли по клиренсу креатинина (КК). У пациентов с легким (КК 80-50 мл/мин.), умеренным (КК 30-49 мл/мин.) или тяжелым (КК 15-29 мл/мин.) нарушением функции почек наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (AUC), соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легким, умеренным и тяжелым

нарушением функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза, по сравнению со здоровыми добровольцами; при соответствующем увеличении ПВ в 1,3, 2,2 и 2,4 раза. Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК <15 мл/мин отсутствуют.

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

Не рекомендуется назначать ривароксабан пациентам с КК <15 мл/мин. Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 15-29 мл/мин) из-за увеличения риска кровотечения и тромбоза вследствие основного заболевания.

Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь между концентрацией ривароксабана в плазме и несколькими фармакодинамическими конечными точками (ингибирование фактора Ха, РТ, аРТТ, HepTest) оценивали после введения широкого диапазона доз (5-30 мг два раза в сутки). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха лучше всего описывается моделью E_{max} . Для ПВ модель линейного перехвата, как правило, лучше описывает данные. В зависимости от различных используемых реагентов для определения ПВ наклон значительно различался. Когда использовался Неопластин, базовое ПВ составляло примерно 13 секунд, а наклон составлял примерно 3-4 секунды/(100 мкг/л). Результаты фармакокинетических/фармакодинамических анализов в Фазах II и III соответствовали данным, установленным у здоровых лиц.

Детский возраст

Безопасность и эффективность у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Показания к применению

Дозировка 2,5 мг:

- ривароксабан, совместно с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или в комбинации АСК плюс клопидогрель или тиклопидин, показан для профилактики атеротромбоза у взрослых пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) с повышением сердечных биомаркеров;
- ривароксабан, совместно с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или симптоматическим заболеванием периферических артерий (ЗПА) с высоким риском ишемических событий.

Дозировка 10 мг:

- профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших ортопедические операции на коленном или тазобедренном суставах.

Дозировка 15 мг и 20 мг:

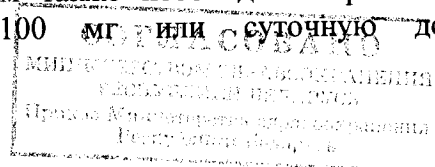
- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения с одним или несколькими факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст > 75 лет, сахарный диабет, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака;
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), и профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

Способ применения и дозировка

Режим дозирования

Острый коронарный синдром

После острого коронарного синдрома рекомендуемая доза составляет одну таблетку ривароксабана (2,5 мг) два раза в сутки. Пациентам также необходимо принимать суточную дозу ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг или суточную дозу



ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг в сочетании с суточной дозой клопидогреля 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 следует начинать как можно раньше после стабилизации пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лечение препаратом следует начинать минимум через 24 часа после госпитализации. Прием препарата следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

ИБС / ЗПА

Пациентам, принимающим ривароксабан в дозе 2,5 мг, также необходимо принимать ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75-100 мг.

Продолжительность лечения должна определяться индивидуально для каждого пациента на основе регулярной оценки и с учетом риска возникновения тромботических явлений в сравнении с риском развития кровотечения.

У пациентов с острым тромботическим событием или процедурой на сосудах и необходимостью двойной антитромбоцитарной терапии продолжение терапии Риваксаном в дозе 2,5 мг два раза в сутки следует оценивать в зависимости от типа события или процедуры и антитромбоцитарного режима. Безопасность и эффективность терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг два раза в сутки в сочетании с АСК плюс клопидогрел / тиклопидин изучалась только у пациентов с недавним ОКС. Двойная антитромбоцитарная терапия не изучалась в комбинации с ривароксабаном в дозе 2,5 мг два раза в сутки у пациентов с ИБС / ЗПА.

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен принять следующую дозу в назначенное время в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Продолжительность терапии зависит от типа крупной ортопедической операции.

В целях профилактики ВТЭ при больших ортопедических операциях ривароксабан рекомендуется назначать по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения:

- 5 недель после большой операции на тазобедренном суставе;
- 2 недели после большой операции на коленном суставе.

Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза.

В случае пропуска дозы пациенту следует принять Риваксан немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в сутки, как до пропуска дозы.

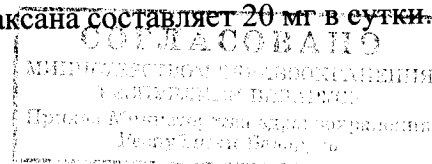
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Рекомендованная доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК < 50-30 мл/мин) рекомендованная доза Риваксана составляет 15 мг один раз в сутки, ежедневно.

Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска инсульта и системной тромбоэмболии.

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Риваксан и на следующий день продолжать регулярный прием Риваксана в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Рекомендованная максимальная суточная доза Риваксана составляет 20 мг в сутки.



Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика повторного ТГВ, лечение тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика повторной ТЭЛА

Рекомендованная первоначальная доза Риваксана составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель (1 – 21 день) с последующим приемом Риваксана в дозе 20 мг один раз в сутки (22 день и далее) для длительной терапии и профилактики повторного ТГВ или тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА).

Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска венозной тромбоемболии.

Если прием очередной дозы пропущен при приеме дозы 15 мг два раза в сутки, пациент должен немедленно принять Риваксан для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 30 мг. Для этого можно принять одновременно 2 таблетки Риваксана в дозе 15 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием лекарственного средства в дозе 15 мг 2 раза в сутки соответствии с рекомендованным режимом.

Если прием очередной дозы пропущен при приеме дозы 20 мг, пациент должен немедленно принять Риваксан 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.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Риваксан

Дозировка 2,5 мг: При переходе пациентов с АВК на Риваксан, после приема Риваксана значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Риваксана, и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Дозировка 10 мг: У пациентов с целью лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактики повторного ТГВ и тромбоемболии легочной артерии (ЛА) при МНО <2,5 лечение АВК следует прекратить и начать лечение Риваксаном.

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

Дозировки 15 мг и 20 мг: С целью профилактики инсульта и системной тромбоемболии у пациентов при МНО $\leq 3,0$ лечение АВК следует прекратить и начать лечение Риваксаном. У пациентов с целью лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактики повторного ТГВ и тромбоемболии легочной артерии (ЛА) при МНО <2,5 лечение АВК следует прекратить и начать лечение Риваксаном.

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

Переход с Риваксана на антагонисты витамина К (АВК)

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

При переходе с Риваксана на АВК, следует одновременно принимать АВК до тех пор, пока МНО не достигнет показателя >2,0. В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную дозу АВК с последующим назначением дозы АВК в зависимости от результатов определения показателя МНО. Во время приема Риваксана и АВК, показатель МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы, но до начала приема следующей дозы Риваксана.

После прекращения применения Риваксана достоверное определение МНО можно проводить через 24 часа после приема последней дозы лекарственного средства (см.

разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакокинетика»).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Риваксан

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Риваксана 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 Риваксана на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить Риваксан и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу Риваксана.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Ограниченные клинические данные, полученные на пациентах с тяжелым нарушением функции почек (КК-15-29 мл/мин), указывают на то, что концентрация ривароксабана в плазме крови в данной популяции пациентов значительно повышена. Поэтому у таких пациентов ривароксабан необходимо использовать с осторожностью. Применение препарата не рекомендовано у пациентов с КК < 15 мл/мин (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Коррекции дозы не требуется, если таблетки дозировкой 2,5 мг или 10 мг применяются у пациентов с нарушением функции почек легкой (КК 50-80 мл/мин) или средней (КК 30-49 мл/мин) степени тяжести (см. раздел «Фармакокинетика»).

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-49 мл/мин) или тяжелой степени (КК 15-29 мл/мин) рекомендуется следующий режим дозирования:

- Для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердия неклапанного происхождения рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки.

- Для лечения ТГВ, ТЭЛА и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА: пациенты должны принимать таблетки 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель. После этого рекомендуемая доза составляет 20 мг один раз в сутки. Следует рассмотреть возможность снижения суточной дозы ривароксабана с 20 мг до 15 мг, если оцениваемый риск развития кровотечения у пациента превышает риск повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация по применению дозы 15 мг основана на фармакокинетическом моделировании и не изучалась в этой клинической ситуации.

Коррекции дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек легкой (КК 50-80 мл/мин) степени тяжести (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушениями функции печени

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по классификации Чайльд-Пью) (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Масса тела

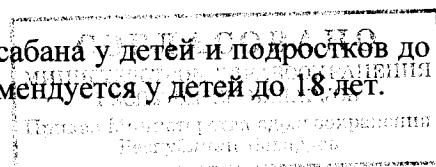
Коррекции дозы в зависимости от массы тела не требуется (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Пол

Коррекции дозы в зависимости от пола не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Детский возраст

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у детей и подростков до 18 лет не установлены. Применение ривароксабана не рекомендуется у детей до 18 лет.



Кардиоверсия

Лечение с помощью ривароксабана можно начать или продолжить у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. В случае проведения кардиоверсии, сопровождаемой чреспищеводной эхокардиографией (ЧП-ЭхоКГ), для пациентов, ранее не получавших антикоагулянтную терапию, лечение ривароксабаном следует начать не менее чем за 4 часа до кардиоверсии для обеспечения должного антикоагуляционного эффекта (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»). До начала проведения кардиоверсии для каждого пациента должно быть получено подтверждение о том, что он принял Риваксан по предписанию. Решение о начале и продолжении лечения должно приниматься с учетом утвержденных протоколов лечения антикоагулянтами у пациентов, подвергающихся кардиоверсии.

Способ применения

Для перорального применения.

Таблетки дозировкой 2,5 мг и 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

Таблетки дозировкой 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. раздел «Фармакокинетика»).

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетки целиком, таблетку Риваксана можно раздробить и смешать с водой или легкой пищей, такой как яблочное пюре, непосредственно перед применением и принимать перорально.

Раздробленную таблетку Риваксана можно вводить через желудочный зонд. Перед применением Риваксана следует подтвердить размещение зонда в желудке. Раздробленную таблетку следует вводить вместе с небольшим количеством воды через желудочный зонд, после чего его необходимо промыть водой (см. раздел «Фармакокинетика»).

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивали в тринадцати исследованиях III фазы с участием 53 103 пациентов, получавших ривароксабан. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями у пациентов, получающих ривароксабан, являлись кровотечения (см. разделы «Меры предосторожности» и «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже). Наиболее часто сообщаемыми кровотечениями (>4 %) являлись носовое кровотечение (4,5 %) и кровотечение из желудочно-кишечного тракта (3,8 %).

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно определить частоту на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия (включая соответствующие лабораторные показатели); нечасто – тромбоцитемия (включая повышение количества тромбоцитов)^A, тромбоцитопения.

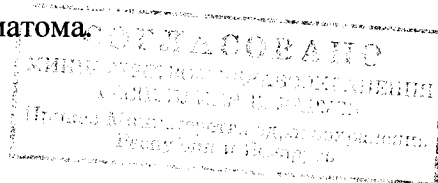
Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек; очень редко – анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву).

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – гипотензия, гематома



Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – носовое кровотечение, кровохарканье.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор^A, диарея, рвота^A; нечасто – сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто – нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы^A, повышение активности ГГТ^A; редко – желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая поражение гепатоцитов).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния; нечасто – крапивница; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боли в конечностях^A; нечасто – гемартроз; редко – кровоизлияние в мышцу; частота неизвестна – компартмент-синдром на фоне кровотечения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию^B), поражение почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови)^A; частота неизвестна – почечная недостаточность / острая почечная недостаточность, вторичная по отношению к кровотечению, достаточная для того, чтобы вызвать гипоперфузию.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – лихорадка^A, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению); нечасто – ухудшение общего самочувствия (включая недомогание); редко – локальный отек^A.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности ЛДГ^A, повышение активности липазы^A, повышение активности амилазы^A.

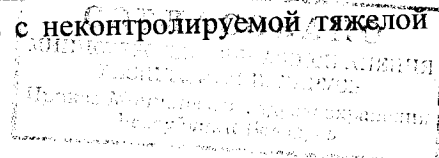
Травмы, отравления и осложнения после манипуляций: часто – кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны^A; редко – сосудистая псевдоаневризма^C.

^A наблюдались при профилактике венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проводилось элективное протезирование тазобедренного или коленного сустава;
^B наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидива как очень частые у женщин < 55 лет;

^C наблюдались нечасто при профилактике атеротромботических эпизодов у пациентов после ОКС (после чрескожной коронарной ангиопластики).

Описание отдельных нежелательных реакций

В связи с фармакологическим механизмом действия ривароксабана его применение может быть связано с повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любой ткани или органа, что может привести к постгемморагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) будут различаться в зависимости от местоположения и степени или масштаба кровотечения и/или анемии (см. раздел «Лечение кровотечений»). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых (т.е. носовое кровотечение, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечения из мочеполовых путей) и анемия наблюдались чаще при длительной терапии ривароксабаном, по сравнению с терапией антагонистом витамина К. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, считаются уместными лабораторные исследования гемоглобина/гематокрита. Риск кровотечений может быть повышен в определенных группах пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой



артериальной гипертензией и/или сопутствующим лечением, влияющим на гемостаз (см. «Геморрагический риск» в разделе «Меры предосторожности»). 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 нежелательных реакциях

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного средства;
- активное клинически значимое кровотечение;
- патологическое изменение или состояние, связанное с повышенным риском массивного кровотечения. Таковые могут включать имеющуюся или недавно перенесенную желудочно-кишечную язву, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел «Способ применения и дозировка») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, которая обуславливает клинически релевантный риск кровотечения;
- беременность и период кормления грудью.

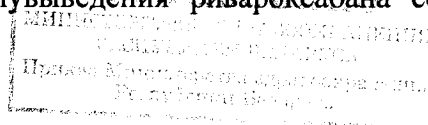
Передозировка

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

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

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием Риваксана следует отложить или при необходимости отменить лечение данным лекарственным средством. 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 тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные средства обратимого действия, такие как концентрат протромбинового комплекса (PCC), концентрат активированного протромбинового комплекса (APCC) или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных лекарственных средств у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен.

Следует рассмотреть вопрос о повторном применении рекомбинантного фактора VIIa и коррекции его дозы в зависимости от эффективности лечения кровотечения. В случае развития массивных кровотечений следует рассмотреть вопрос о консультации с экспертом по коагуляции.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Одновременное применение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг один раз в день) или ритонавиром (600 мг дважды в день) приводило к 2,6 / 2,5-кратному увеличению средней равновесной AUC и 1,7 / 1,6-кратному увеличению средней C_{max} ривароксабана, со значительным усилением фармакодинамических эффектов, что может приводить к повышению риска кровотечения. Поэтому применение ривароксабана не рекомендовано у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми средствами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти лекарственные средства являются мощными ингибиторами CYP3A4 и одновременно P-гликопротеина (P-gp) (см. раздел «Меры предосторожности»).

Активные вещества, угнетающие только один из путей элиминации ривароксабана, опосредованный или CYP3A4, или P-gp, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрации ривароксабана в плазме крови. Например, кларитромицин (500 мг дважды в день), который считается мощным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором P-gp, приводил к 1,5-кратному увеличению среднего значения AUC ривароксабана и 1,4-кратному увеличению его C_{max} . Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое. (Для пациентов с нарушением функции почек: см. раздел «Меры предосторожности»).

Эритромицин (500 мг три раза в день), который умеренно ингибирует CYP3A4 и P-gp, приводил к 1,8-кратному увеличению среднего значения AUC и C_{max} ривароксабана. Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое.

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести при применении эритромицина (500 мг три раза в день) отмечали 1,8-кратное увеличение среднего значения AUC и 1,6-кратное увеличение C_{max} ривароксабана по сравнению с пациентами с

нормальной функцией почек. У пациентов с умеренным нарушением функции почек на фоне приема эритромицина наблюдали увеличение среднего значения АУС ривароксабана в 2 раза и повышение C_{max} ривароксабана в 1,6 раза по сравнению с пациентами без нарушений функции почек. Влияние эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел «Меры предосторожности»).

Флуконазол (400 мг один раз в день), который считается умеренным ингибитором СYP3A4, приводил к 1,4-кратному увеличению среднего значения АУС ривароксабана и 1,3-кратному увеличению средней C_{max} . Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое. (Для пациентов с нарушением функции почек: см. раздел «Меры предосторожности»).

Учитывая имеющиеся ограниченные клинические данные по дронедарону, следует избегать его совместного применения с ривароксабаном.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными эффектами в отношении проб на свертывание крови (протромбиновое время (ПВ), АЧТВ). Эноксапарин не оказывал влияние на фармакокинетику ривароксабана.

Учитывая повышенный риск кровотечений, следует соблюдать осторожность пациентам, которые одновременно получают другие антикоагулянты (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) / ингибиторы агрегации тромбоцитов

После одновременного применения ривароксабана (15 мг) и 500 мг напроксена клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

При совместном приеме ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий выявлено не было.

Клопидогрел (ударная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающих доз 75 мг) не продемонстрировал фармакокинетического взаимодействия с ривароксабаном в дозе 15 мг, но в подгруппе пациентов обнаружено релевантное увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

Необходимо соблюдать осторожность пациентам, которые одновременно получают НПВС (в том числе ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку эти лекарственные средства обычно повышают риск развития кровотечений (см. раздел «Меры предосторожности»).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) / селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)

Как и в случае других антикоагулянтов, может существовать вероятность того, что у пациентов существует повышенный риск развития кровотечения в случае одновременного использования с СИОЗС или СИОЗСН из-за воздействия на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения наблюдались более высокая частота развития ~~большого или небольшого~~ клинически значимого кровотечения.

Варфарин

При переводе пациентов с 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) ПВ/МНО (Неопластин) увеличивалось больше, чем при простой суммации эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

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

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

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Применение ривароксабана совместно с мощным индуктором CYP3A4 рифампицином приводило приблизительно к 50%-му снижению среднего значения AUC ривароксабана при одновременном снижении его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или Зверобоем продырявленным (*Hypericum perforatum*)) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного назначения ривароксабана с мощными индукторами CYP3A4, кроме случаев, когда обеспечено тщательное наблюдение за пациентом с целью выявления признаков и симптомов тромбоза.

Другие виды сопутствующей терапии

При совместном приеме ривароксабана и мидазолама (субстрат CYP3A4), дигоксина (субстрат P-gp), аторвастатина (субстрат CYP3A4 и P-gp) или омепразола (ингибитор протонного насоса) клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось. Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует какие-либо основные изоформы CYP, такие как CYP3A4.

Влияние на лабораторные показатели

Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, Нер-тест) в связи со своим механизмом действия (см. раздел «Фармакодинамика»).

Меры предосторожности

Эффективность и безопасность ривароксабана были исследованы у пациентов с ОКС в сочетании только с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом или тиклопидином. Применение комбинации с другими антиагрегантами, такими как прасугрель или тикагрелор не изучено и не рекомендуется.

В соответствии с общепринятыми правилами применения антикоагулянтов, клиническое наблюдение рекомендуется на протяжении всего периода лечения.

Риск кровотечения

Как и при применении других антикоагулянтов, пациенты, принимающие ривароксабан, должны тщательно наблюдаться для выявления признаков кровотечения. Ривароксабан рекомендуется использовать с осторожностью у пациентов с повышенным риском кровотечения. Применение ривароксабана должно быть прекращено при возникновении сильного кровотечения.

В клинических исследованиях установлено, что при длительном лечении ривароксабаном в стадии достижения максимального эффекта антитромботической терапии с применением одного или двух лекарственных средств чаще регистрировались кровотечения из слизистых оболочек (носовое кровотечение, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечений из мочеполовых путей) и анемия. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, считаются

уместными лабораторные исследования гемоглобина/гематокрита для выявления скрытого кровотечения.

У определенных категорий пациентов, как указано ниже, наблюдается повышенный риск развития кровотечений. Эти пациенты должны быть тщательно проверены на наличие признаков и симптомов осложнений кровотечения и анемии после начала лечения (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов, получающих ривароксабан для профилактики ВТЭ после плановой операции по замене тазобедренного или коленного сустава, это может быть сделано путем регулярного физического обследования пациентов, тщательного наблюдения за хирургическим дренированием раны и периодического определения уровня гемоглобина. Любое необъяснимое снижение гемоглобина или артериального давления должно приводить к поиску источника кровотечения.

Несмотря на то, что при лечении ривароксабаном регулярный контроль за действием лекарственного средства не требуется, определение уровня ривароксабана с помощью откалиброванного количественного анализа анти-фактор Ха может оказаться полезным в исключительных ситуациях, когда информация об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинических решений, например, при передозировке и неотложном хирургическом вмешательстве (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышена (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Ривароксабан должен использоваться с осторожностью у пациентов с КК 15-29 мл/мин. Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов с КК < 15 мл/мин (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакокинетика»). Ривароксабан следует с осторожностью применять у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-49 мл/мин), получающих сопутствующую терапию, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

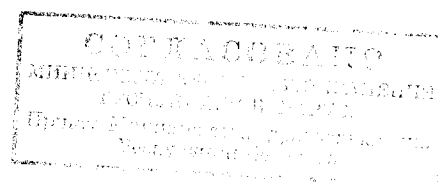
Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми средствами (например, кетоконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти лекарственные средства являются сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина. Таким образом, эти лекарственные средства могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно принимает лекарственные средства, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или СИОЗС и СИОЗСН. У пациентов с риском развития язвенного заболевания в желудочно-кишечном тракте можно использовать соответствующее профилактическое лечение (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Прочие факторы риска развития кровотечения

Как и другие противотромботические средства, ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском кровотечений, таких как:

- врожденные или приобретенные нарушения свертывания
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия
- желудочно-кишечные заболевания без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к кровотечению (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
- сосудистая ретинопатия



- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.
- С осторожностью назначают ривароксабан пациентам с ОКС:
- в возрасте ≥ 75 лет при совместном применении только с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом или тиклопидином. Следует регулярно осуществлять индивидуальную оценку соотношения «риск-польза» для проводимого лечения.
 - при низкой массе тела (<60 кг) при совместном применении только с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом или тиклопидином.

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики образования тромбов у пациентов недавно перенесших чрезкатетерное протезирование аортального клапана. Эффективность и безопасность ривароксабана не изучалась у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, адекватность антикоагулянтной терапии в данной популяции пациентов при приеме Ривароксана. Не рекомендуется применение Ривароксана для указанных пациентов.

Оперативное вмешательство при переломе бедра

Эффективность и безопасность ривароксабана не изучалась в интервенционных клинических исследованиях у пациентов, перенесших операцию при переломе бедра.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесшие ЧКВ с размещением стента

Клинические данные доступны из интервенционного исследования, основной целью которого является оценка безопасности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ с установкой стента. Данные об эффективности в этой популяции ограничены (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакодинамика»). Данные о таких пациентах с инсультом / транзиторной ишемической атакой (ТИА) отсутствуют.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, которым требуется тромболизис или легочная эмболизмомия

Ривароксабан не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболизиса или легочной эмболизмомии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана при данных клинических ситуациях не была установлена.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции, для пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к продолжительному или постоянному параличу. Риск развития данных явлений может быть повышен в случае послеоперационного использования постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующего применения лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Риск также может быть увеличен при травматической или многократной эпидуральной либо спинальной пункции. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением с целью выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). В случае если отмечено неврологическое нарушение, следует незамедлительно провести постановку диагноза и начать лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную выгоду с учетом риска для пациентов, получающих антикоагулянты, или для пациентов, которым предполагается назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза. Клинический опыт применения ривароксабана в дозе 15 мг и 20 мг в таких ситуациях отсутствует.

Для снижения потенциального риска развития кровотечения, связанного с одновременным применением ривароксабана и проведением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое (см. раздел «*Фармакокинетика*»). Однако точное время для достижения достаточного уровня антикоагулянтного эффекта для каждого пациента неизвестно.

Для удаления эпидурального катетера с учетом основных фармакокинетических характеристик после последнего приема ривароксабана должно пройти время равное по крайней мере 2-кратному времени полувыведения, т.е. не менее 18 часов для молодых пациентов и 26 часов для пациентов пожилого возраста (см. раздел «*Фармакокинетика*»).

Ривароксабан следует назначать не ранее, чем через 6 часов после извлечения катетера.

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

Рекомендации по дозированию до и после проведения инвазивных процедур и хирургического вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием ривароксабана в дозе 2,5 мг следует прекратить, по крайней мере, за 12 часов до вмешательства, прием ривароксабана в других дозах следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании клинической оценки, проведенной врачом. Если у пациента, 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 оценку повышенного риска кровотечения с учетом неотложности вмешательства.

Прием ривароксабана следует возобновить как можно раньше после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если по оценке лечащего врача позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз (см. раздел «*Фармакокинетика*»).

Пациенты пожилого возраста

Риск развития кровотечений может увеличиваться с возрастом (см. раздел «*Фармакокинетика*»).

Дерматологические реакции

О развитии серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, сообщалось во время постмаркетингового наблюдения в связи с применением ривароксабана (см. раздел «*Побочное действие*»). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску этих реакций в начале курса лечения: начало реакции возникает в большинстве случаев в течение первых недель лечения. Следует прекратить применение ривароксабана при первом появлении серьезной кожной сыпи (например, распространяющейся, интенсивной и/или с образованием волдырей) или любых других признаков гиперчувствительности в сочетании с поражениями слизистой оболочки.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

Пациентам, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, с тромбозом в анамнезе, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан. Лечение пероральными антикоагулянтами прямого действия может быть связано с повышением частоты рецидивирующих тромботических явлений по сравнению с терапией антагонистами витамина К, в особенности у пациентов с тремя положительными результатами тестов антифосфолипидного синдрома (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину-1).

Специальная информация по вспомогательным веществам

Лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, синдромом недостаточности лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать Ривароксан.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма. Вследствие потенциальной репродуктивной токсичности, возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Ривароксабан у женщин детородного возраста должен применяться только на фоне эффективных методов контрацепции.

Кормление грудью

Данные о безопасности и эффективности применения ривароксабана для лечения женщин в период лактации отсутствуют. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан противопоказан к применению в период кормления грудью (см. раздел «Противопоказания»). Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении лечения.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Ривароксабан оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами. Сообщалось о побочных реакциях, таких как обмороки (нечасто) и головокружение (часто) (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Упаковка

Таблетки 2,5 мг.

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или двухслойной пленки (ПВХ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 2 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Таблетки 10 мг, 15 мг и 20 мг.

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или двухслойной пленки (ПВХ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

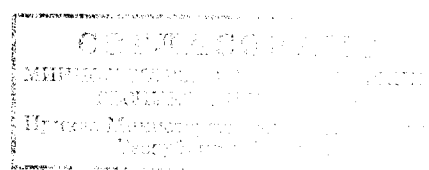
Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.



Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,

д. 5, корп.3, Республика Беларусь,

тел./факс 8(017) 268-63-64

Для сообщения о нежелательных реакциях на сайте производителя

<http://academpharm.by> представлена электронная форма обращения

