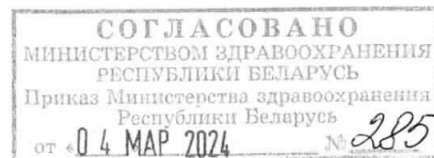


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Риваксоред 15 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Риваксоред 20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Риваксоред 15 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Каждая таблетка содержит 15 мг ривароксабана.
Риваксоред 20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Каждая таблетка содержит 20 мг ривароксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата), см. раздел 4.4.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Риваксоред 15 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой: круглые двояковыпуклые таблетки красного цвета, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «15» на одной стороне и гладкие на другой.

Риваксоред 20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой: круглые двояковыпуклые таблетки темно-красного цвета, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «20» на одной стороне и гладкие на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

- 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 тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), и профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования****Профилактика инсульта и системной эмболии**

Рекомендованная доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в день, ежедневно. Лечение следует продолжать длительно при условии, что преимущество профилактики инсульта и системной эмболии преобладает над риском кровотечения.

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

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

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

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

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

Продолжительность лечения и доза должны подбираться индивидуально - после тщательной оценки пользы лечения по отношению к риску кровотечения.

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

Рекомендуется придерживаться режима регулярного приема препарата.

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

Если прием препарата пропущен при приеме дозы 20 мг 1 раз в день, пациент должен немедленно принять Риваксored для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 20 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 20 мг один раз в день в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) рекомендованная доза составляет:

- при профилактике инсульта системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день.
- для лечения ТГВ или ТЭЛА, профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА пациенты должны принимать 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель. Затем рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в день. Снижение дозы с 20 мг один раз в день до 15 мг один раз в день следует рассматривать, когда оцениваемый риск кровотечения у пациента преобладает над риском повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация использования 15 мг один раз в день основана на фармакокинетическом моделировании и не изучена в клинических условиях при данном состоянии.

При назначении Риваксored пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Риваксored

У пациентов с неклапанной ФП, для профилактики инсульта и системной эмболии прием АВК следует прекратить, и при снижении международного нормализованного отношения (МНО) до $<3,0$ следует начать лечение Риваксored. При переходе пациентов с АВК на Риваксored, после приема Риваксored значения МНО будут ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Риваксored, поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5).

У пациентов на лечении ТГВ и ТЭЛА и на профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА прием АВК следует прекратить, и при снижении МНО до $<2,5$ следует начать лечение Риваксored. При переходе пациентов с АВК на Риваксored, после приема Риваксored значения МНО будут ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Риваксored и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5).

Переход с Риваксored на антагонисты витамина К (АВК)

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

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

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Риваксored

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

Переход с Риваксored на парентеральные антикоагулянты

18.01.2024

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Первую дозу парентерального антикоагулянта следует ввести в момент следующего планового приема Риваксобан.

Кардиоверсия

Лечение Риваксоред может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение Риваксоред следует начинать минимум за 4 часа до кардиоверсии. Для всех пациентов до начала проведения кардиоверсии следует убедиться о надлежащем применении Риваксоред этими пациентами. В решении вопроса о начале и продолжительности лечения следует учитывать действующие руководства по антикоагулянтной терапии у пациентов с запланированной кардиоверсией.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, подвергающиеся ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) со стентированием

Существует ограниченный опыт сниженной дозы Риваксоред 15 мг один раз в день (или Риваксоред 10 мг один раз в день у пациентов с умеренной почечной недостаточностью [клиренс креатинина 30 - 49 мл/мин]) в дополнение к ингибитору P2Y₁₂ в течение максимум 12 месяцев у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с подвергающиеся ЧКВ со стентированием, которые нуждаются в пероральной антикоагуляции.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы у этой категории больных.

Пол, масса тела или этническая принадлежность

Не требуется коррекции дозы на основании данных критериев.

Дети

Безопасность и эффективность у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Поэтому Риваксоред не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте младше 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

Риваксоред 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды. Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, можно измельчить таблетку и употребить её, размешав непосредственно перед приемом с водой или пищей мягкой консистенции, например, яблочным пюре, после чего следует сразу принять пищу. После приема измельченной таблетки Риваксоред 15 мг и 20 мг следует сразу принять пищу.

Измельченную таблетку Риваксоред можно вводить через желудочный зонд. Перед применением Риваксоред следует подтвердить правильное положение желудочного зонда. Раздробленную таблетку следует вводить вместе с небольшим количеством воды через желудочный зонд, после чего его необходимо промыть водой, а затем ввести энтеральное питание (см. раздел 6.6).

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным компонентам, входящим в состав лекарственного препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- активное клинически значимое кровотечение;

- патологическое изменение или состояние, если оно рассматривается как существенный риск массивного кровотечения. К ним относятся:
 - ✓ недавно перенесенная язва желудочно-кишечного тракта или язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе;
 - ✓ наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения;
 - ✓ недавно перенесенная травма головного мозга или повреждение спинного мозга;
 - ✓ недавно перенесенная операция на головном, спинном мозге или глазах;
 - ✓ недавно перенесенное внутричерепное кровоизлияние;
 - ✓ установленное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода;
 - ✓ артериовенозные мальформации;
 - ✓ аневризмы сосудов или обширные интраспинальные или интрацеребральные сосудистые нарушения.
- сопутствующее лечение любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), за исключением особых обстоятельств при переходе на другую антикоагулянтную терапию или в случае назначения НФГ в дозах, необходимых для поддержания, открытого центрального венозного или артериального катетера;
- заболевание печени, связанное с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью;
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития кровотечения

Для некоторых подгрупп пациентов, указанных ниже, существует повышенный риск развития кровотечения. После начала лечения данные пациенты должны находиться под наблюдением с целью выявления признаков и симптомов геморрагических осложнений и анемии (см. раздел 4.8). К возможным мерам могут относиться регулярный медицинский осмотр пациентов, тщательное наблюдение за дренированием хирургической раны и периодическое измерение уровня гемоглобина. В случае необъяснимого падения уровня гемоглобина или кровяного давления следует начать поиск источника кровотечения.

Несмотря на то, что при лечении ривароксабаном регулярный контроль за действием препарата не требуется, показатели уровня ривароксабана, измеренные с помощью откалиброванного количественного анализа фактора анти-Ха, могут быть полезными в особых случаях, когда информация об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинических решений, например, в отношении передозировки и неотложного хирургического вмешательства (см. разделы 5.1 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) может быть значительно повышена концентрация ривароксабана в плазме крови (в среднем в 1,6 раза), что, в свою очередь, может обуславливать увеличение риска развития кровотечения. Ривароксабан следует с осторожностью назначать пациентам, у которых клиренс креатинина составляет 15-29 мл/мин. Ривароксабан не рекомендуется назначать пациентам, у которых клиренс креатинина составляет <15 мл/мин.

Ривароксабан следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью умеренной степени (клиренс креатинина составляет 30-49 мл/мин), которые одновременно принимают другие лекарственные препараты, обуславливающие увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови (см. раздел 4.5).

Ривароксабан не рекомендуется назначать пациентам, получающим сопутствующее системное лечение с помощью противогрибковых препаратов азоловой группы (например, кетоконазола, итраконазола, вориконазола и позаконазола) или ингибиторов ВИЧ-протеазы (например, ритонавира). Данные действующие вещества являются сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина, поэтому они могут обусловить повышение концентрации ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что может привести к увеличению риска развития кровотечения (см. раздел 4.5).

Прочие факторы риска развития кровотечения

Как и в случае других антитромботических препаратов, ривароксабан следует с осторожностью назначать пациентам, для которых существует повышенный риск развития кровотечения, а именно:

- врожденные или приобретенные нарушения свертывания крови;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другое заболевание желудочно-кишечного тракта без активных изъязвлений, которое потенциально может привести к геморрагическим осложнениям (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктаз или легочное кровотечение в анамнезе.

Хирургическая операция в связи с переломом бедренной кости

Изучение ривароксабана с целью оценки эффективности и безопасности в рамках интервенционных клинических испытаний среди пациентов, подвергаемых хирургической операции в связи с переломом бедренной кости, не проводилось.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/ эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции, для пациентов, получающих антитромботические препараты 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 препаратов, 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.

Для снижения потенциального риска развития кровотечения, связанного с одновременным применением ривароксабана и проведением нейроаксиальной (эпидуральной/ спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует принимать во внимание фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку либо удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое (см. раздел 5.2).

Эпидуральный катетер может быть удален не ранее, чем через 18 часов после последнего введения ривароксабана. Следующая доза ривароксабана может быть введена не ранее, чем через 6 часов после удаления катетера.

18.01.2024

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В случае травматической пункции введение ривароксабана должно быть отложено на 24 часа.

Рекомендации по дозированию до и после проведения инвазивных процедур и хирургического вмешательства, кроме планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

В случае, если требуется проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием ривароксабана следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства (по возможности), при этом необходимо принимать во внимание клиническую оценку, проведенную врачом.

В случае, если процедура не может быть отсрочена, следует провести оценку повышенного риска развития кровотечения с учетом неотложности вмешательства.

Прием ривароксабана следует возобновить как можно раньше после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства при условии наличия соответствующих клинических показателей и достижения должного гемостаза, что должно быть подтверждено лечащим врачом (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

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

Кожные реакции

В ходе пост-маркетингового наблюдения были зарегистрированы серьезные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром (синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией), ассоциированные с приемом ривароксабана (см. раздел 4.8). Пациенты подвергаются наибольшему риску указанных реакций в начале курса терапии, так как начало реакции возникает в большинстве случаев в течение первых недель лечения. Прием ривароксабана следует прекратить при первом появлении кожной сыпи (например, распространяющейся, интенсивной и/или с образованием пузырей) или любых других признаков гиперчувствительности в сочетании с поражениями слизистой оболочки.

Информация о вспомогательных веществах

Поскольку лекарственный препарат содержит лактозу, Риваксоред не следует принимать пациентам с редкими наследственными нарушениями переносимости лактозы или галактозы (например, дефицит лактозы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция).

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

Пациентам, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, с тромбозом в анамнезе, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан/апиксабан/эдоксабан/дабигатран/этексилат. 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).

Пациенты с искусственными клапанами сердца

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

Пациенты со злокачественными новообразованиями

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

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием лекарственного препарата следует отложить или, при необходимости, отменить лечение данным лекарственным препаратом. 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 лекарственного препарата 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 лекарственные препараты обратного действия, такие, как концентрат протромбинового комплекса (РСС), концентрат активированного протромбинового комплекса (АРСС) или рекомбинантный фактор VIIa (г-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен. При наличии возможности, следует рассмотреть вопрос о консультации коагулопатолога.

Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты, и не имеется опыта применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан.

Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических лекарственных препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и P-gp

Совместное применение ривароксабана и азолового противогрибкового препарата кетоконазола (в дозе 400 мг 1 раз в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-gp, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7 раза, что сопровождалось значимым усилением фармакодинамического действия лекарственного препарата.

Совместное назначение ривароксабана и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (в дозе 600 мг 2 раза в сутки), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-gp, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,6 раза, что сопровождалось значимым усилением фармакодинамического действия препарата.

В связи с этим лекарственный препарат Риваксоред не рекомендуется к применению пациентам, получающим системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ (см. разделы 4.3, 4.4).

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

Кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), сильно подавляющий изофермент CYP3A4 и умеренно подавляющий Р-гликопротеин, вызывал увеличение значений AUC в 1,5 раза и C_{max} ривароксабана в 1,4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4 и Р-гликопротеин, вызывал увеличение значений AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <80-50 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50-30 мл/мин) эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг 1 раз в сутки), умеренно подавляющий изофермент CYP3A4, вызывал увеличение значений AUC в 1,4 раза и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

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

Антикоагулянты

После совместного назначения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и ривароксабана (однократной дозы 10 мг) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности антифактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными эффектами в отношении проб на свертывание крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

Из-за повышения риска кровотечения необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении других антикоагулянтов.

НПВС, ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

Не обнаружено фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия между ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой в дозе 500 мг.

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

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

Как и в случае с другими антикоагулянтами, может существовать вероятность того, что пациенты подвержены повышенному риску развития кровотечения в случае одновременного применения ривароксабана с СИОЗС или СИОЗСН из-за их влияния на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения отмечена более высокая частота массивных и не массивных клинически значимых кровотечений.

Варфарин

При переводе пациентов от варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 мг) либо от ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) протромбиновое время/МНО (неопластин®) возрастало на большие величины, чем суммарный эффект (у отдельных пациентов значение МНО возрастало до 12), тогда как влияние на АЧТВ, торможение активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина носило аддитивный характер. Если необходимо определить фармакодинамическое действие ривароксабана в течение переходного периода, для этого можно использовать следующие тесты: активность антифактора Ха, PiCT и HepTest, поскольку прием варфарина не влияет на результаты указанных тестов. Через 4 дня после прекращения приема варфарина результаты всех тестов (в том числе ПТВ, АЧТВ, торможение активности фактора Ха и ЭПТ) будут отражать только действие ривароксабана.

Оценить фармакодинамическое действие варфарина в течение переходного периода можно с помощью теста на определение МНО при $S_{\text{мин}}$ ривароксабана (через 24 часа после предшествующего приема ривароксабана), поскольку влияние ривароксабана на результаты указанного теста в указанный момент времени минимально.

Никакого фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось.

Индукторы CYP3A4

Одновременное применение ривароксабана с сильным индуктором CYP3A4 рифампицином приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным (*Hypericum perforatum*)) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Поэтому следует избегать назначения ривароксабана совместно с сильными индукторами CYP3A4 до тех пор, пока пациент тщательно не осмотрен на признаки и симптомы тромбоза.

Сопутствующее применение других препаратов

Не отмечалось клинических значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстратом CYP 3A4), дигоксином (субстратом Р-гликопротеина) или аторвастатином (субстратом CYP 3A4 и Р-гр). Клинически значимого взаимодействия с пищей не отмечалось, см. раздел 4.2.

Влияние на лабораторные параметры

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Эффективность и безопасность ривароксабана при беременности не установлены.

В исследованиях на крысах и кроликах было выявлено выраженное токсическое воздействие ривароксабана на беременных самок с изменениями в плаценте, обусловленными его фармакологическим механизмом (в том числе геморрагические осложнения), приводящее к развитию репродуктивной токсичности. Никаких признаков первичного тератогенного действия выявлено не было. Из-за повышения риска внутреннего кровотечения и имеющихся свидетельств о проникновении ривароксабана через плацентарный барьер прием ривароксабана при беременности противопоказан, (см. раздел 4.3).

Кормление грудью

Эффективность и безопасность ривароксабана у кормящих матерей не установлены. У крыс ривароксабан секретируется в грудное молоко.

Поэтому прием ривароксабана начинают только после прекращения кормления грудью (см. раздел 4.3).

Фертильность

В дозах до 200 мг/кг ривароксабан не оказывает влияния на мужскую или женскую фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ривароксабан имеет некоторое влияние на способность водить автомобиль и управлять механизмами. Нежелательные реакции, такие как обморок и головокружение, описаны в разделе 4.8 «Нежелательные реакции». Пациенты с такими нежелательными реакциями не должны управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции определяются по частоте как:

Очень частые ($\geq 1/10$)

Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

очень редкие ($< 1/10000$)

с неизвестной частотой (частота не может быть установлена по имеющимся данным)

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (в том числе соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение количества тромбоцитов) ^A Тромбоцитопения			
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в ткани глаза (в том числе конъюнктивальные кровоизлияния)				
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровотечение из десен Желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. ректальное кровотечение) Боли в животе и боли, связанные с	Сухость во рту			
			СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	

желудком кишечником Диспепсия Тошнота Запор ^A Диарея Рвота ^A				
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка ^A Периферический отек Общая слабость и недостаток энергии (включая утомляемость и астению)	Плохое самочувствие (в т.ч. недомогание)	Локализованный отек ^A		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение уровня трансаминаз	Печеночная недостаточность Повышение уровня билирубина Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови ^A Повышение уровня ГГТ ^A	Желтуха Повышение уровня прямого билирубина (с или без сопутствующего повышения уровня АЛТ) Холестаз Гепатит (включая поражение гепатобилиарной системы)		
Нарушения со стороны иммунной системы				
	Аллергическая реакция Аллергический дерматит Ангионевротический отек и аллергический отек		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Постпроцедурное кровотечение (в т.ч. послеоперационная анемия и кровотечение из раны) Ушиб Раневые выделения ^A		Сосудистая псевдоаневризма ^C		
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение уровня			

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	ЛДГ ^А Повышение уровня липазы ^А Повышение уровня амилазы ^А			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боли в конечностях ^А	Гемартроз	Мышечное кровоизлияние		Компартмент-синдром как осложнение кровотечения
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение Головная боль	Внутричерепное кровоизлияние и кровоизлияние в мозг Синкопе			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечения, связанные с урогенитальным трактом (в т.ч. гематурия и меноррагия ^В) Почечная недостаточность (в т.ч. повышение уровня креатинина, мочевины в крови) ^А				Почечная недостаточность/ острая почечная недостаточность как осложнение кровотечения, способного привести к гипоперфузии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение Кровохарканье				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Зуд (в том числе нечастые случаи генерализованного зуда) Сыпь Экхимоз Кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона/ токсический эпидермальный некролиз DRESS синдром	
Нарушения со стороны сосудов				
Гипотензия Гематома				

^А Наблюдались при профилактике венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, которым проводилось elective протезирование тазобедренного или коленного сустава.

^В Наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидива как очень частые у женщин < 55 лет.

18.01.2024

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

^c Наблюдались как нечастые 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 постгемморрагической анемии.

Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) будут различаться в зависимости от местоположения и степени или масштаба кровотечения и/или анемии. 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 антагонистами 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. 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.

Пострегистрационные наблюдения

Нижеперечисленные нежелательные реакции, о которых сообщалось в пострегистрационный период, имели временную связь с применением ривароксабана. Частота данных нежелательных реакций, о которых сообщалось в рамках пострегистрационного применения, не может быть оценена.

Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек и аллергический отек. В сгруппированных исследованиях фазы III данные явления встречались нечасто ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное поражение) (В сгруппированных исследованиях фазы III данные явления были редкими ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения (в объединенных исследованиях фазы III данные явления встречались нечасто ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

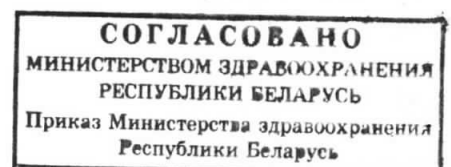
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата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

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

18.01.2024



Телефон: +375 (17) 242 00 29
Факс: +375 (17) 242 00 29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт: <http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

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

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

Тактика при кровотечениях

Если у пациента, получающего ривароксабан, развилось кровотечение, следует отложить следующий прием или, при необходимости, отменить лечение. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно от 5 до 13 часов у взрослых. 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 свежзамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитарной массы.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к остановке кровотечения, могут быть назначены специфический реверсивный агент ингибитора фактора Ха (андексанет альфа), который противодействует фармакодинамическому эффекту ривароксабана, или специфический реверсивный агент прокоагулянта, такой как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК), или рекомбинантный VIIa фактор (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, ограничен. Рекомендация также основана на ограниченных неклинических данных. Повторное введение рекомбинантного VIIa фактора должно рассматриваться и титроваться в зависимости от положительной динамики по кровотечению. В зависимости от наличия в стране, в случае массивного кровотечения, следует решить вопрос о консультации специалиста-коагулопатолога.

Не ожидается влияния протамина сульфата и витамина К на антикоагулянтную активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан.

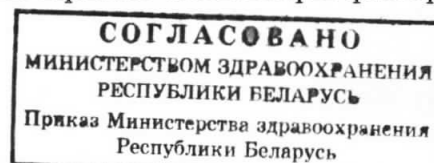
Нет научного обоснования целесообразности или опыта применения системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха.

18.01.2024



Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный синтетический прямой ингибитор фактора крови Ха, обладающий биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора X крови с образованием фактора Ха через внутренние и внешние пути играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор крови Ха непосредственно превращает протромбин в тромбин через протромбиназный комплекс, и эта реакция, в конечном счете, приводит к образованию фибринового сгустка и активации тромбоцитов тромбином. Благодаря амплифицирующей природе коагуляционного каскада одна молекула фактора Ха способствует образованию более чем 1000 молекул тромбина. Кроме того, скорость реакции, опосредованной фактором Ха, связанным с протромбиназой, возрастает в 300 000 раз по сравнению со скоростью реакции, опосредованной свободным фактором Ха, и приводит к усиленному «взрывоподобному» образованию тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха способны прервать такое образование тромбина. Как следствие, ривароксабан изменяет результаты ряда специфичных и общих проб на свертывание крови. Подавление активности фактора Ха дозозависимо.

Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время 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 уровень МНО (международное нормализованное отношение) откалиброван и валидирован только для кумаринов и не может применяться для других антикоагулянтов. У пациентов, которым проводятся крупные ортопедические операции, 5/95 перцентилей для протромбина (Neoplastin) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. во время достижения максимального эффекта) варьируют от 13 до 25 секунд.

У пациентов, которые получали ривароксабан для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА, 5/95 перцентили протромбинового времени, определяемого с помощью набора Neoplastin через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. во время достижения максимального эффекта), варьируют от 17 до 32 секунд для дозы 15 мг два раза в день, и от 15 до 30 секунд для дозы 20 мг однократно в день, соответственно. При определении через 8-16 часов после приема 5/95 перцентили варьируют от 14 до 24 секунд для дозы 15 мг два раза в день, и от 13 до 20 секунд для дозы 20 мг однократно в день через 18-30 часов после приема.

У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения, которые получают лекарственный препарат для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95 перцентили протромбинового времени при использовании набора Neoplastin через 1-4 часа после приема таблетки (т.е. во время достижения максимального эффекта) варьируют от 14 до 40 секунд при однократном приеме дозы 20 мг в день и от 10 до 50 секунд у пациентов с умеренной почечной недостаточностью на фоне приема дозы 15 мг один раз в день. При определении через 8-16 часов после приема 5/95 перцентили варьируют от 12 до 26 секунд для дозы 20 мг один раз в день, а для пациентов с умеренным нарушением функции почек от 12 до 26 секунд для дозы 15 мг однократно в день.

Ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Ривароксабан также влияет на активность антифактора крови Ха, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

В период лечения ривароксабаном в проведении мониторинга параметров свертывания крови нет необходимости.

Пациенты с высоким риском наличия трех положительных результатов тестов антифосфолипидного синдрома.

18.01.2024

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

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 наблюдалось превышение 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 (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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая и составляет 80-100%. Ривароксабан быстро всасывается; максимальные концентрации (C) достигаются через 2-4 часа после приема таблетки. Прием пищи не оказывает влияния на AUC или C ривароксабана в дозе 10 мг.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью. Индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%, кроме операционного дня и на следующий день, когда вариационный коэффициент высокий и составляет 70%.

Вследствие снижения степени абсорбции биодоступность ривароксабана составляет 66 % при приеме натощак таблетки в дозе 20 мг.

При приеме ривароксабана 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 15 и 20 мг следует принимать вместе с приемом пищи (см. раздел 4.2). В условиях приема пищи ривароксабан 10 мг, 15 мг и 20 мг характеризуется пропорциональностью доз.

Всасывание ривароксабана зависит от участка высвобождения препарата в ЖК 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 воздействие уменьшается, когда препарат высвобождается в дистальных отделах тонкой кишки либо в восходящей кишке. Следует избегать введения ривароксабана дистально к желудку, поскольку это может привести к снижению всасывания и воздействия препарата, связанного с этим.

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 к более низким дозам ривароксабана.

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

Ривароксабан выводится преимущественно в форме метаболитов (приблизительно 2/3 от назначенной дозы) с мочой и калом в одинаковых соотношениях, а также посредством прямой почечной экскреции неизмененного вещества (приблизительно 1/3). Метаболизм ривароксабана осуществляют изоферменты CYP 3A4, CYP 2J2, а также ферменты, независимые от системы цитохрома P450. Основными участками биотрансформации являются морфолиновая группа, подвергающаяся окислительной деградации, и гидролизующиеся амидные группы.

Ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gr (P-гликопротеина) и Bcpr (белка 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 препаратам 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.

Особые группы пациентов

Пол/Пожилые возраст

У пожилых пациентов 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 общего и почечного клиренса.

У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены.

Масса тела

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

Дети

Данные по этой возрастной категории отсутствуют.

Межэтнические различия

Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афро-американской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Печеночная недостаточность

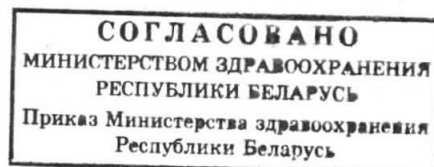
Пациенты с циррозом печени с легкой печеночной недостаточностью (класс А по классификации Чайлд-Пью) характеризуются лишь незначительным различием в фармакокинетике ривароксабана, что выражается увеличением AUC ривароксабана в среднем в 1,2 раза и отсутствием значимых различий фармакодинамических свойств.

Для пациентов с циррозом печени со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью) характерны следующие показатели: в 2,3 раза повышенный показатель средней AUC, в 2,6 раз повышенный показатель свободной AUC, значительное (в 2,6 раза) подавление активности фактора крови Ха и в 2,1 раза повышенный показатель протромбинового времени.

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

Почечная недостаточность

18.01.2024



У пациентов с почечной недостаточностью наблюдается увеличение уровня воздействия ривароксабана, обратно пропорциональное снижению почечной функции, которое определяется по клиренсу креатинина.

У пациентов с легкой (клиренс креатинина 80-50 мл/мин.), среднетяжелой (клиренс креатинина <50-30 мл/мин.) или тяжелой (клиренс креатинина <30-15 мл/мин.) почечной недостаточностью наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (AUC), соответственно.

У пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточностью общее подавление активности фактора крови Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза при соответствующем увеличении протромбинового времени в 1,3, 2,2 и 2,4 раза.

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов, получающих ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки для лечения острого тромбоза глубоких вен, средние геометрические значения концентраций (интервал прогнозирования 90%) через 2-4 часа и примерно через 24 часа после приема дозы (что приблизительно отражает минимальную и максимальную концентрации, рассчитанные в период между приемами) составили 215 (22 - 535) и 32 (6 - 239) мкг/л, соответственно.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь

Фармакокинетическая/фармакодинамическая (ФК/ФД) взаимосвязь между концентрацией ривароксабана в плазме крови и несколькими фармакодинамическими параметрами (ингибирование фактора Ха, протромбиновое время (ПВ), АЧТВ, НерTest) исследовалась после приема препарата в широком диапазоне доз (5 - 30 мг 2 раза в сутки). Взаимосвязь концентрации ривароксабана в плазме крови и активности фактора Ха наилучшим образом описана на модели Emax. Данные по ПВ были в целом описаны лучше на линейной модели отрезков. В зависимости от реагента для определения ПВ уклоны кривых значительно различались. При использовании реагента Neoplastin PT исходное ПВ составляло около 13 секунд, а уклон кривой - около 3 - 4 секунд на 100 мкг/л. Результаты анализа фармакокинетики и фармакодинамики в клинических исследованиях II и III фазы соответствовали данным у здоровых добровольцев.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ:

целлюлоза микрокристаллическая

лактозы моногидрат

натрия кроскармеллоза

гипромеллоза 5сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910)

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

состав оболочки: гипромеллоза 15 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910), титана диоксид (E171), макрогол 4000, железа (III) оксид красный (E172), тальк (для оболочки 20 мг).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

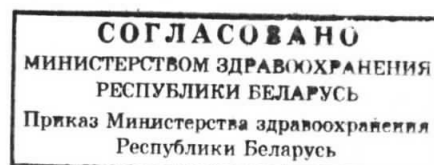
2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

18.01.2024



6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (ПВХ-ПВДХ/алюминий). По 2 контурные ячейковые упаковки с 14 таблетками вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Нет особых требований к утилизации.

Измельчение таблеток

Таблетки ривароксабана можно измельчить и суспендировать в 50 мл воды и ввести через назогастральный зонд или желудочный зонд для кормления после подтверждения попадания зонда в желудок. После этого трубку следует промыть водой. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения активного вещества, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, так как это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к уменьшению воздействия активного вещества. Сразу после приема таблеток 15 мг или 20 мг требуется энтеральное питание.

7. Держатель регистрационного удостоверения

Индия

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.,

8-2-337, Род №3, Баньяра Хиллс, Хайдерабад, Индия.

Тел. +91 40 49002900

Факс. + 91 40 49002999

Адрес электронной почты: mail@drreddys.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу

Республика Беларусь

Представительство компании Др. Редди'с Лабораторис Лимитед (Республика Индия) в Республике Беларусь,

ул.Тимирязева-72, офис 22,53, тел. +375 17 336 17 24, 26, 28, факс: +375 17 336 17 30.

8. Номер регистрационного удостоверения

№10958/21

9. Дата первичной регистрации

31.05.2021

10. Дата пересмотра текста

18.01.2024

11. Условия отпуска лекарственного препарата

По рецепту.

