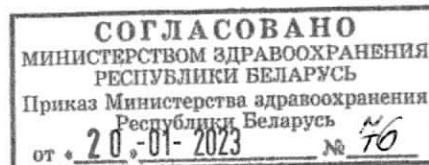


БД №
2931Б-2021



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8 общей характеристики лекарственного препарата.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ксарива, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ксарива, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривароксабан.

Ксарива, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 15 мг ривароксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата), апельсиновый желтый алюминиевый лак (E110).

Ксарива, 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).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ксарива, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета.

Ксарива, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета.

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), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых (см. раздел 4.4 для гемодинамически нестабильных пациентов с ТЭЛА).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика инсульта и системной эмболии

Рекомендуемая доза препарата Ксарива составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, которая также является максимальной рекомендуемой дозой.

Лечение следует продолжать длительно при условии, что преимущество профилактики инсульта и системной эмболии преобладает над риском кровотечения (см. раздел 4.4).

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ксарива 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

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

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

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

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

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

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

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

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарива

- У пациентов для профилактики инсульта и системной эмболии прием АВК следует прекратить, и при снижении международного нормали-

зованного отношения (МНО) до $\leq 3,0$ следует начать лечение препаратом Ксарива.

- У пациентов на лечении ТГВ и ТЭЛА и на профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА прием АВК следует прекратить, и при снижении МНО до $\leq 2,5$ следует начать лечение препаратом Ксарива.

При переходе пациентов с АВК на Ксарива, после приема Ксарива значения МНО будут ложно повышенными.

МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарива и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5).

Переход с препарата Ксарива на антагонисты витамина К (АВК)

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

При переходе с препарата Ксарива на АВК Ксарива следует принимать одновременно с АВК до тех пор, пока МНО не достигнет показателя $\geq 2,0$.

В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную начальную дозу АВК с последующим назначением дозы АВК на основании определений МНО. Во время одновременного приема препарата Ксарива и АВК, МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы и непосредственно перед приемом следующей дозы Ксарива. После прекращения применения препарата Ксарива достоверное определение МНО можно проводить минимум через 24 часа после приема последней дозы препарата (см. разделы 4.5 и 5.2).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарива

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, следует отменить парентеральный антикоагулянт и начать прием Ксарива за 0-2 часа до момента следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

Переход с препарата Ксарива на парентеральные антикоагулянты

Необходимо отменить прием Ксарива и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в момент следующего планового приема препарата Ксарива.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Ограниченные клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) указывают на значительное повышение концентраций ривароксабана у этих пациентов. Для лечения этой категории пациентов Ксарива следует применять с осторожностью. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

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 и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки (см. раздел 5.2).

- для лечения ТГВ или ТЭЛА, профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА пациенты должны принимать 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель. Затем рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в сутки. Снижение дозы с 20 мг один раз в сутки до 15 мг один раз в сутки следует рассматривать, когда оцениваемый риск кровотечения у пациента преобладает над риском повторного ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация использования 15 мг один раз в сутки основана на фармакокинетическом моделировании и не изучена в клинических условиях при данном состоянии (см. разделы 4.4, 5.1 и 5.2).

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

При назначении препарата Ксарива пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Ксарива противопоказано пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Масса тела

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пол

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Поэтому Ксарива не рекомендуется к применению у детей и подростков до 18 лет.

Кардиоверсия

Лечение препаратом Ксарива 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 препаратом Ксарива следует начинать минимум за 4 часа до кардиоверсии (см. разделы 5.1 и 5.2). Для всех пациентов до начала проведения кардиоверсии следует убедиться в надлежащем применении Ксарива 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 и запланированным ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) со стентированием

Существует ограниченный опыт применения сниженной дозы ривароксабана 15 мг один раз в сутки (или ривароксабана 10 мг один раз в сутки 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 запланированным ЧКВ со стентированием, которые нуждаются в пероральной антикоагуляции (см. разделы 4.4 и 5.1).

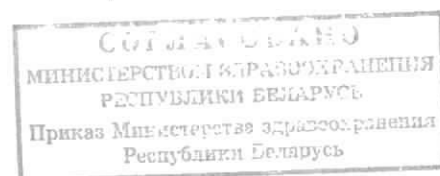
Способ применения

Для приема внутрь.

Ксарива следует принимать во время еды (см. раздел 5.2).

Таблетки Ксарива не следует делить с целью приема сниженной дозы.

Измельчение таблетки



Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, можно измельчить таблетку и употребить, размешав непосредственно перед приемом с водой или пищей мягкой консистенции, например, яблочным пюре, после чего следует сразу принять пищу.

Измельченную таблетку Ксарива можно вводить через желудочный зонд. Перед применением Ксарива 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 5.2 и 6.6).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата, перечисленным в разделе 6.1;
- активное клинически значимое кровотечение;
- нарушения или состояния, считающиеся значимым фактором риска массивного кровотечения, такие как имеющаяся или недавно перенесенная язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или подозрение на варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга;
- сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, аписабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другую антикоагулянтную терапию (см. раздел 4.2) или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел 4.5);
- заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью (см. раздел 5.2);

– беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Риск кровотечения

Как и при применении других антикоагулянтов, на фоне приема Ксарива необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения. Рекомендуется использовать Ксарива с осторожностью при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При развитии тяжелого кровотечения прием Ксарива должен быть прекращен (см. раздел 4.9).

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное и из мочевого тракта, включая патологическое вагинальное и более обильное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Следовательно, в дополнение к стандартному клиническому наблюдению, и, если целесообразно, может иметь ценность лабораторное определение уровня гемоглобина/гематокрита для выявления скрытого кровотечения и количественная оценка клинической значимости явного кровотечения.

Несколько подгрупп пациентов, описанных ниже, имеют повышенный риск развития кровотечения. Эти пациенты с момента начала лечения должны находиться под тщательным наблюдением врача для выявления признаков и симптомов кровотечения и анемии (см. раздел 4.8).

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

Несмотря на то, что лечение препаратом Ксарива не требует рутинного мониторинга экспозиции, в исключительных ситуациях, когда знание об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинического решения, например, при передозировке и экстренной операции, измерение ривароксабана с помощью калиброванного количественного теста анти-Ха активности может оказаться полезным (см. раздел 5.1, 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может быть значительно повышена (в среднем в 1,6 раза), что может привести к повышенному риску кровотечения.

Необходимо с осторожностью применять Ксарива при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Применение Ксарива не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2).

Необходимо с осторожностью применять Ксарива при лечении пациентов с почечной недостаточностью, получающих сопутствующее лечение другими препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел 4.5).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Ксарива не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина Р. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений (см. раздел 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарива пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам, имеющим риск развития язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения (см. раздел 4.5).

Другие факторы риска развития кровотечения

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

- ### Пациенты со злокачественными новообразованиями

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

Ксарива не следует использовать для тромбопрофилактики у пациентов, недавно перенесших транскатетерное протезирование аортального клапана (ТПАК). Безопасность и эффективность применения ривароксабана у пациентов с искусственным клапаном сердца не изучалась, следовательно, данные об адекватном антикоагулянтном действии ривароксабана у такой популяции пациентов отсутствуют. Не рекомендуется лечение препаратом Ксарива у таких пациентов.

Пациентам, с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан. Лечение пероральными антикоагулянтами прямого действия может быть связано с повышением частоты рецидивирующих тромботических событий по сравнению с терапией антагонистами витамина К, в особенности у пациентов с позитивностью

всех трех типов антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину-1).

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий и запланированным ЧКВ со стентированием

Доступны клинические данные интервенционного исследования, основной целью которого является оценка безопасности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и запланированным ЧКВ со стентированием. Данные об эффективности у данной популяции ограничены (см. разделы 4.2 и 5.1). Нет доступных данных по таким пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе.

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

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

Нейроаксиальная (эпидуральная/спинальная) анестезия или пункция

При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции пациенты, принимающие антитромботические средства для профилактики тромбоэмболических осложнений, подвергаются риску развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может вызвать длительный или стойкий паралич.

Риск развития таких явлений повышается еще больше при использовании постоянных эпидуральных катетеров или при совместном приеме препаратов, влияющих на гемостаз. Риск может также повышаться после травматичной или повторной эпидуральной или спинальной пункции.

Пациентов следует часто контролировать для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция толстого кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических отклонений необходимо провести срочную диагностику и лечение пациента. Врач должен учитывать потенциальную пользу по отношению к риску, прежде чем проводить нейроаксиальное вмешательство у пациентов, получающих антикоагулянты, или пациентов, которым предстоит антикоагулянтная терапия для тромбопрофилактики. Кли-

нический опыт применения ривароксабана 15 мг и 20 мг в таких ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с проведением эпидуральной/спинальной анестезии и/или спинальной пункции на фоне одновременного применения ривароксабана, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый. Однако точное время достижения достаточно слабого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно. Удаление эпидурального катетера с учетом общих фармакокинетических характеристик препарата осуществляется по достижению не менее двух периодов полувыведения, то есть, не ранее чем через 18 часов у молодых пациентов и 26 часов у пожилых пациентов после последнего приема Ксарива (см. раздел 5.2).

Ксарива следует принимать не ранее чем через 6 часов после удаления катетера. В случае травматичной пункции прием Ксарива должен быть отложен на 24 часа.

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием Ксарива 15 мг или 20 мг следует, по возможности, прекратить минимум за 24 часа до вмешательства и на основании клинического заключения врача. Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сопоставлении со срочностью вмешательства.

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

Пожилые пациенты

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

Кожные реакции

О серьезных кожных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, сообщалось в ходе постмаркетингового наблюдения во временной взаимосвязи с

применением ривароксабана (см. раздел 4.8). По-видимому, наиболее высокий риск проявления таких реакций у пациентов приходится на начало лечения: в большинстве случаев такие реакции проявляются в течение первых недель лечения. При появлении первых признаков тяжелой кожной сыпи (т.е. распространение, усиление сыпи и/или образование волдырей) или любых признаков гиперчувствительности со стороны слизистых оболочек прием Ксарива следует отменить.

Информация о вспомогательных веществах

Препарат Ксарива содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, Ларр дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не должны принимать этот лекарственный препарат.

Лекарственный препарат Ксарива содержит менее 1 ммоль натрия (менее 23 мг) на одну таблетку, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина Р

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

Ожидается, что лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 или гликопротеина Р – в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме. К примеру, кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), который считается сильным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором гликопротеина Р, вызывал увеличение средней AUC в 1,5 раза и $C_{\max}$ ривароксабана в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином, вероятно, не является клини-

чески значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска (для пациентов с почечной недостаточностью, см. раздел 4.4).

Эритромицин (500 мг три раза в сутки), умеренно подавляющий CYP3A4 и гликопротеин Р, вызывал увеличение средней AUC и $C_{\max}$ ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска. У пациентов с легкой почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в сутки) вызывал повышение средней AUC ривароксабана в 1,8 раз и $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью применение эритромицина вызывало повышение средней AUC в 2,0 раза и $C_{\max}$ в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина дополняет влияние почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

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

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

Антикоагулянты

После комбинированного применения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и ривароксабана (однократной дозы 10 мг) наблюдалось аддитивное влияние на активность анти-Ха, что не сопровождалось дополнительными изменениями тестов на свертываемость крови (протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не влиял на фармакокинетику ривароксабана. В связи с повышенным риском кровотечений пациентам следует соблюдать осторожность при применении препарата Ксарива совместно с другими антикоагулянтами (см. разделы 4.3 и 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

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

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном 15 мг и клопидогрелом (ударная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг), однако у некоторых пациентов было обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и уровнем Р-селектина или уровнем рецепторов к GPIIb/IIIa.

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

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

Как и в случае с другими антикоагулянтами, существует вероятность того, что пациенты подвергаются повышенному риску кровотечения в случае сочетанного применения с СИОЗС или СИОЗСН из-за их влияния на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения отмечена более высокая частота больших или небольших клинически значимых кровотечений.

Варфарин

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

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время такого переходного периода, в качестве необходи-

мых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности против Ха фактора, PiCT и HepTest.

Начиная с 4-го дня после отмены варфарина, все результаты анализов (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности Ха фактора и ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только эффект ривароксабана.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода можно использовать определение МНО на фоне остаточной концентрации ривароксабана в плазме крови C_0 (через 24 часа после приема предыдущей дозы ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальное влияние на этот показатель в данный период.

Между варфарином и ривароксабаном не отмечено фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Совместное назначение ривароксабана и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом или зверобоем продырявленным) так же может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Поэтому следует избегать назначения препарата Ксарива совместно с сильными индукторами CYP3A4 без тщательного наблюдения пациента в отношении признаков и симптомов тромбоза.

Другое сопутствующее лечение

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

Лабораторные параметры

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность ривароксабана при лечении беременных женщин не установлены. В экспериментах на животных показана репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Учитывая потенциальную репродуктивную токсичность, риск кровотечения и доказательства прохождения ривароксабана через плаценту, беременным женщинам Ксарива противопоказан (см. раздел 4.3).

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

Кормление грудью

Безопасность и эффективность ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные у животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Поэтому препарат Ксарива противопоказан во время кормления грудью (см. раздел 4.3). Должно быть принято решение о прерывании грудного вскармливания либо о прекращении/воздержании от лечения.

Фертильность

Специальные исследования ривароксабана у людей для оценки влияния на фертильность не проводились. В исследовании у самцов и самок крыс влияния на фертильность не наблюдалось (см. раздел 5.3).

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

Ксарива обладает незначительным влиянием на способность управлять автотранспортом и механизмами. Сообщалось о случаях головокружения (часто) или обморочного состояния (нечасто) (см. раздел 4.8). Пациентам, у которых наблюдались подобные реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом или механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Оценка безопасности ривароксабана проведена в 13 исследованиях III фазы (см. таблицу 1).

В 19 исследованиях III фазы участвовало 69 608 взрослых пациентов, получавших ривароксабан.

Таблица 1. Количество пациентов, принявших участие в исследовании, общая суточная доза и максимальная продолжительность лечения во время исследований III фазы

Показание к применению	Количество пациентов*	Общая суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, после планового эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов	6 097	10 мг	39 дней
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов с соматической патологией	3 997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов	6 790	День 1–21: 30 мг День 22 и последующие дни: 20 мг. После как минимум шести месяцев приема: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	7 750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	10 225	5 мг или 10 мг, соответственно, параллельный прием с АСК или АСК плюс клопидогрел или тиклопидин	31 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	18 244	5 мг в сутки в дополнение к АСК или 10 мг в рамках монотерапии	47 месяцев
	3 256**	5 мг в сочетании с АСК	42 месяца

* Пациенты, принявшие хотя бы одну дозу ривароксабана.

** Данные исследования VOYAGER PAD.

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, принимающих ривароксабан, были кровотечения (см. раздел 4.4 и «Описание некоторых

нежелательных реакций» ниже, таблица 2). Самыми частыми кровотечениями были носовое (4,5 %) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8 %).

Таблица 2. Частота возникновения кровотечений* и анемии у пациентов, принимавших ривароксабан в исследовании III фазы

Показание к применению	Любое кровотечение	Анемия
Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов	6,8 % пациентов	5,9 % пациентов
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов с соматической патологией	12,6 % пациентов	2,1 % пациентов
Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов	23 % пациентов	1,6 % пациентов
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	28 на 100 пациенто-лет	2,5 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	22 на 100 пациенто-лет	1,4 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА (заболеваний периферических артерий)	6,7 на 100 пациенто-лет	0,15 на 100 пациенто-лет**
	8,38 на 100 пациенто-лет [#]	0,74 на 100 пациенто-лет*** [#]

* Во всех исследованиях ривароксабана все данные о кровотечениях собирались, обрабатывались.

** В исследовании COMPASS отмечается низкая частота анемии, поскольку применялся избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям.

*** Применялся избирательный подход к сбору нежелательных реакций.

Данные исследования VOYAGER PAD.

Обобщенные данные о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных при использовании ривароксабана, приведены в таблице 3 в соответствии с системно-органной классификацией.

Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

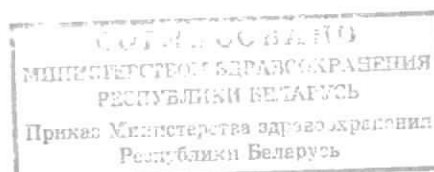


Таблица 3. Все возникшие на фоне лечения нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов в ходе клинических исследований III фазы или постмаркетингового применения*

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая увеличение количества тромбоцитов) ^A , тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы				
	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек		Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутричерепное и внутримозговое кровоизлияние, обморок			
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)				
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов				
Артериальная гипотензия, гематома				
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения				
Эпистаксис (носовое кровотечение), кровохаркание				
Нарушения со стороны пищеварительной системы				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая	Сухость во рту			

ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор ^A , диарея, рвота ^A				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение уровня трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы ^A , гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) ^A в крови	Желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани				
Боль в конечностях ^A	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцы		Компартмент-синдром вследствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию ^B), почечная недостаточность (включая повышение концентрации кре-				Почечная недостаточность/острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для развития гипоперфузии

2931 Б-2021

атинина, повышение концентрации мочевины)				
Общие реакции				
Лихорадка (повышение температуры) ^А , периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Местный отек ^А		
Лабораторные показатели				
	Повышенный уровень ЛДГ ^А , повышенный уровень липазы ^А , повышенный уровень амилазы ^А			
Травмы, отравления и процедурные осложнения				
Кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны ^А		Сосудистая псевдоаневризма ^С		

А: регистрировались при профилактике венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования коленного или тазобедренного сустава.

В: регистрировались при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов как очень частые у женщин < 55 лет.

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

* В отобранных исследованиях III фазы применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям. Частота нежелательных лекарственных реакций не повысилась, и после анализа этих исследований никаких новых нежелательных лекарственных реакций идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия препарата Ксарива, применение его может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) варьируют в зависимости от локализации и степени тяжести или массивности кровотечения и/или анемии (см. раздел 4.9 «Тактика при кровотечениях»). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное, из мочеполового тракта включая патологическое вагинальное и усиленное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении ривароксабаном в сравнении с лечением антагонистами витамина К (ABK). Следовательно, в дополнение к адекватному клиническому осмотру, при необходимости, для выявления скрытого кровотечения может иметь значение лабораторное определение уровня гемоглобина/гематокрита и количественная оценка клинической значимости явного кровотечения. Риск развития кровотечения может быть повышен у некоторых групп пациентов, например, с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или получающих сопутствующее лечение препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.4 «Риск кровотечений»). Менструальные кровотечения могут быть более длительными и интенсивными.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, необъяснимой припухлостью, одышкой или необъяснимым шоковым состоянием. В некоторых случаях, вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда, такие как боли за грудной или стенокардия.

При применении ривароксана вследствие тяжелого кровотечения регистрировались и такие известные осложнения как компартмент-синдром и почечная недостаточность в результате гипоперфузии. Поэтому при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежела-

тельных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 1 960 мг. В случае передозировки пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития кровотечений или других нежелательных реакций (см. раздел «Тактика при кровотечениях»). В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его экспозиции в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

Андексанет альфа является специфическим реверсивным агентом (или препаратом обратного действия), нейтрализующим фармакодинамические эффекты ривароксабана (см. информацию в общей характеристике лекарственного препарата андексанет альфа).

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

Тактика при кровотечениях

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5-13 часов (см. раздел 5.2). 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 процедурами для остановки кровотечения, восполнение жидкости и гемодинамическую поддержку, переливание препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от наличия сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, следует рассмотреть назначение специфического препарата обратного действия, ингибирующего действие Ха фактора (андексанет альфа), который нейтрализует фармакодинамические эффекты ривароксабана или назначение специфических прокоагулянтных препаратов обратного действия, таких, как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса (КАПК) или рекомбинантный VIIa фактор (pVIIaф). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, ограничен. Рекомендация также основана на ограниченных неклинических данных. Повторное введение pVIIaф и титрование должно быть рассмотрено в зависимости от положительной динамики кровотечения. В зависимости от доступности на местном уровне, в случае большого кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста-коагулопатолога (см. раздел 5.1).

Ожидаемо, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на антикоагулянтную активность ривароксабана.

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

Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических препаратов, таких как десмопрессин, у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор Ха фактора, обладающий высокой биодоступностью при пероральном приеме.

Ингибирование Ха фактора прерывает внутренний и внешний пути каскада свертывания крови, что приводит к подавлению как образования тромбина, так и формирования тромбов. Ривароксабан не ингибирует тромбин (акти-

виrowанный II фактор) и не воздействует на тромбоциты.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности Ха фактора. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время, которое тесно коррелирует с концентрациями в плазме ($r=0,98$), если для анализа используется реагент Neoplastin. При использовании других реагентов результаты могут отличаться.

Протромбиновое время (ПВ) следует определять в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) калибровано и валидировано только для кумаринов и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов, принимающих ривароксабан для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА, 5/95 перцентилей протромбинового времени (Neoplastin) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. во время максимального эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд для ривароксабана в дозе 15 мг два раза в сутки и от 15 до 30 секунд для ривароксабана в дозе 20 мг один раз в сутки, соответственно. При пороговом уровне 8-16 часов после приема таблетки, для ривароксабана в дозе 15 мг два раза в сутки 5/95 перцентилей варьируют от 14 до 24 секунд и через 18-30 часов после приема таблетки для ривароксабана в дозе 20 мг один раз в сутки – от 13 до 20 секунд, соответственно.

У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной эмболии, 5/95 перцентили протромбинового времени (Neoplastin) через 1-4 часа после приема таблетки (т.е. во время максимального эффекта) 20 мг один раз в сутки варьируют от 14 до 40 секунд, таблетки 15 мг один раз в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью – от 10 до 50 секунд. При минимальной концентрации (16-36 ч после приема таблетки) 5/95 перцентили для дозы 20 мг один раз в сутки варьировали от 12 до 26 секунд, для дозы 15 мг один раз в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью – от 12 до 26 секунд.

В клиническом фармакологическом исследовании обратимости фармакодинамики ривароксабана среди здоровых взрослых субъектов ($n=22$) оценивались эффекты однократного введения (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса (КПК): 3-факторного КПК (II, IX

29315-2021

и X факторы) и 4-факторного КПК (II, VII, IX и X факторы).

Средние значения ПВ, определенные с использованием набора Neoplastin после введения ривароксабана у здоровых взрослых субъектов (n=22), снижаются при введении 3-факторного (II, IX и X факторы) концентрата протромбинового комплекса (КПК) приблизительно на 1,0 секунду в течение 30 минут и приблизительно на 3,5 секунды на фоне 4-факторного (II, VII, IX и X факторы) КПК. И, наоборот, 3-факторный КПК оказывает более значительное и более быстрое общее воздействие на обращение изменений в эндогенной генерации тромбина, чем 4-факторный КПК (см. раздел 4.9).

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения Ксарива не требуется проведения рутинного мониторинга параметров свертывания крови. Однако при клиническом показании уровень ривароксабана можно определить при помощи калиброванного количественного теста на анти-Ха активность (см. раздел 5.2).

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Клиническая программа ривароксабана была разработана для демонстрации эффективности ривароксабана для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. В двойном слепом исследовании ROCKET AF 14 264 пациента были рандомизированы в группы, принимающие либо ривароксабан 20 мг один раз в сутки (15 мг один раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин), либо варфарин в подобранной дозе с целевым значением МНО 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до 3,0). Медиана продолжительности терапии составила 19 месяцев, а общая продолжительность наблюдения – до 41 месяца.

34,9 % пациентов получали ацетилсалициловую кислоту, а 11,4 % получали антиаритмические препараты класса III, включая амиодарон.

Ривароксабан не уступал варфарину по первичной комбинированной конечной точке – частоте инсульта и системной эмболии вне ЦНС. В популяции пациентов, получавших лечение «в соответствии с протоколом», инсульт или системная эмболия произошли у 188 пациентов на ривароксабане (1,71 % в год) и 241 на варфарине (2,16 % в год) (отношение риска (ОР)

0,79, 95 % ДИ 0,66-0,96, $p < 0,001$ в анализе не меньшей эффективности). Среди всех рандомизированных пациентов в анализе данных в зависимости от назначенного лечения события первичной конечной точки произошли у 269 пациентов на ривароксабана (2,12 % в год) и 306 на варфарине (2,42 % в год) (ОР 0,88, 95 % ДИ 0,74-1,03, $p < 0,001$ для гипотезы не меньшей эффективности, $p = 0,117$ для гипотезы превосходства). Результаты вторичных конечных точек были проанализированы в иерархическом порядке и результаты, полученные в анализе данных в зависимости от назначенного лечения, представлены в таблице 4.

Среди пациентов в группе варфарина значения МНО находились в терапевтическом диапазоне (от 2,0 до 3,0) в среднем 55 % времени (медиана – 58 %, межквартильный диапазон – от 43 до 71). Эффекты ривароксабана не различались на разных уровнях ПТД (период в терапевтическом диапазоне МНО 2,0–3,0) в квартилях одинакового размера ($p = 0,74$ для взаимодействия). В пределах верхнего относительно центра квартиля отношение риска (ОР) ривароксабана в сравнении с варфарином составило 0,74 (95 % ДИ 0,49-1,12).

Частота событий основного показателя безопасности (большие или клинически значимые небольшие кровотечения) была сопоставимой в обеих группах лечения (см. таблицу 5).

Таблица 4. Эффективность в исследовании III фазы ROCKET-AF

Популяция исследованных	Анализ «по назначенному лечению» (ITT) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий		
Терапевтическая доза	Ривароксабан 20 мг один раз в сутки (15 мг один раз в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью) Частота событий (100 пациенто-лет)	Варфарин в подобранной дозе с целевым значением МНО 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до 3,0) Частота событий (100 пациенто-лет)	Отношение рисков (95 % ДИ) p-значение
Инсульт и системная эмболия вне ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Инсульт, системная эмболия вне ЦНС и смерть вследствие сердечно-сосудистых причин	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Инсульт, системная эмболия вне ЦНС,	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158

смерть вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркт миокарда			
Инсульт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Системная эмболия вне ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Инфаркт миокарда	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Таблица 5. Безопасность в исследовании III фазы ROCKET-AF

Популяция исследованных	Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий ^{а)}		
Терапевтическая доза	Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки (15 мг один раз в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью) Частота событий (100 пациенто-лет)	Варфарин в подобранной дозе с целевым значением МНО 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до 3,0) Частота событий (100 пациенто-лет)	Отношение рисков (95 % ДИ) р-значение
Большие или клинически значимые небольшие кровотечения	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Большие кровотечения	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Смертельные кровотечения*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Кровотечения в жизненно важный орган*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Внутричерепные кровоизлияния*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Падение уровня гемоглобина*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Переливание 2 и более единиц эритроцитарной массы или цельной крови*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Клинически значимые небольшие кровотечения	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Смертность от всех причин	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

а) Популяция для изучения безопасности, в период лечения.

* Номинально значимое.

В дополнение к исследованию III фазы ROCKET AF, было проведено многоцентровое проспективное пострегистрационное открытое наблюдательное когортное исследование (XANTUS) с централизованной независимой оценкой основных исходов, включая тромбоэмболические явления и большие кровотечения. В исследование включили 6 785 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым был назначен ривароксабан для профилактики инсульта и системной эмболии вне ЦНС в условиях реальной клинической практики. Средние баллы по шкалам CHADS₂ и HAS-BLED были по 2,0 в исследовании XANTUS, по сравнению средними баллами по шкалам CHADS₂ и HAS-BLED 3,5 и 2,8 в ROCKET AF, соответственно. Частота больших кровотечений составила 2,1 на 100 пациенто-лет. Фатальные кровотечения были зарегистрированы с частотой 0,2 на 100 пациенто-лет и внутричерепные кровоизлияния с частотой 0,4 на 100 пациенто-лет. Инсульт или системная эмболия вне ЦНС регистрировалась с частотой 0,8 на 100 пациенто-лет.

Данные, полученные в условиях реальной клинической практики, соответствуют ранее установленному профилю безопасности для данного показания.

Пациенты, проходящие лечение методом кардиоверсии

X-VERT - многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование с оценкой конечной точки в слепом режиме, в котором 1 504 пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий (ранее не получавших пероральный антикоагулянт), у которых планировалась кардиоверсия, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы приема ривароксабана и подобранной дозы варфарина для профилактики сердечно-сосудистых событий. Были применены методики: кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии с 1-5 дневной предварительной антикоагуляцией или обычная кардиоверсия, по крайней мере, с трех-недельной предварительной антикоагуляцией. Первичная конечная точка эффективности (все инсульты, транзиторная ишемическая атака, системная эмболия вне ЦНС, инфаркт миокарда и смерть от сердечно-сосудистых причин) отмечалась у 5 (0,5 %) пациентов в группе ривароксабана (n= 978) и у 5 (1,0 %) пациентов в группе АВК (n=492), относительный риск 0,50; 95 % ДИ 0,15-1,73, модифицированная популяция в анализе данных в зависимости от назначенного лечения. Основная конечная точка безопасности (большое кровотечение)

наблюдалась у 6 (0,6 %) пациентов в группе приема ривароксабана ($n = 988$) и у 4 (0,8 %) в группе приема АВК ($n = 499$); относительный риск 0,76, 95 % ДИ 0,21-2,67 в популяции оценки безопасности. Это исследование показало сопоставимую эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с АВК при проведении кардиоверсии.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий после ЧКВ с имплантацией стента

Многоцентровое открытое рандомизированное исследование (PIONEER AF-PCI) было проведено у 2 124 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с атеросклерозом коронарных артерий, которым было выполнено ЧКВ с имплантацией стента. Целью исследования было сравнение безопасности двух режимов приема ривароксабана с одним режимом приема АВК. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для терапии общей продолжительностью 12 месяцев. Пациенты с инсультом или ТИА в анамнезе были исключены из исследования.

Группа 1 принимала ривароксабан 15 мг один раз в сутки (10 мг один раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) плюс ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Группа 2 принимала ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки плюс ДААТ (двойная антиагрегантная терапия, т.е. клопидогрел 75 мг (или альтернативный ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) плюс ацетилсалициловую кислоту в низкой дозе (АСК)) в течение 1, 6 или 12 месяцев, а затем ривароксабан 15 мг (или 10 мг для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) один раз в сутки плюс АСК в низкой дозе. Группа 3 принимала подобранную дозу АВК плюс ДААТ в течение 1, 6 или 12 месяцев, а затем подобранную дозу АВК плюс АСК в низкой дозе.

Первичная конечная точка безопасности: клинически значимые кровотечения наблюдались у 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) и 167 (24,0 %) пациентов в группах 1, 2 и 3, соответственно (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,47-0,76; $p < 0,001$ и ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50-0,80; $p < 0,001$ соответственно). Вторичная конечная точка (комбинация смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или инсульта) наблюдалась у 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) и 36 (5,2 %) пациентов в группе 1, 2 и 3, соответственно. Оба режима приема ривароксабана продемонстрировали статистически значимое снижение клинически значимых кровотечений по сравнению с режимом приема АВК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий после ЧКВ с установкой стента.

Поскольку основной задачей PIONEER AF-PCI была оценка безопасности, данные об эффективности (включая частоту тромбоэмболических явлений) в изученной популяции ограничены.

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

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

Более 12 800 пациентов приняли участие в четырех рандомизированных клинических исследованиях III фазы (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice); кроме того, был проведен сводный анализ данных, полученных в исследованиях Einstein DVT и Einstein PE. Общая совокупная продолжительность лечения во всех исследованиях была до 21 месяца.

В исследовании Einstein DVT приняли участие 3 449 пациентов с острым ТГВ с целью лечения ТГВ и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА (пациенты с симптомами ТЭЛА были исключены из данного исследования). Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

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

В исследовании Einstein PE были изучены 4 832 пациента с острой ТЭЛА для лечения ТЭЛА и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность терапии составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

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

В обоих исследованиях Einstein DVT и Einstein PE ривароксабан сравнивался со стандартной последовательной терапией эноксапарином, как минимум 5 дней, в комбинации с антагонистом витамина К до тех пор, пока ПВ/МНО не входили в терапевтический диапазон ($\geq 2,0$). Лечение продолжалось антагонистом витамина К в подобранной дозе с целевыми значениями ПВ/МНО в пределах терапевтического диапазона (от 2,0 до 3,0).

В исследовании Einstein Extension 1 197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА принимали ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки либо плацебо для профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла дополнительные 6-12 месяцев к уже ранее полученному по поводу венозной тромбоэмболии лечению в течение 6-12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

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

В исследовании Einstein Choice 3 396 пациентов с подтвержденным симптомным ТГВ и/или ТЭЛА, которые прошли антикоагулянтное лечение в течение 6-12 месяцев, получали ривароксабан 20 мг один раз в сутки и ривароксабан 10 мг один раз в сутки в сравнении с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг один раз в сутки для профилактики фатальной ТЭЛА или нефатального рецидива ТГВ или ТЭЛА. Пациенты, нуждающиеся в продолжении антикоагулянтной терапии по показаниям, были исключены из исследования. Продолжительность терапии составила до 12 месяцев в зависимости от индивидуальной даты рандомизации (медиана: 351 день).

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

В исследовании Einstein DVT (см. таблицу 6) ривароксабан не уступал комбинации эноксапарина/АВК по первичному показателю эффективности ($p < 0,0001$ (тестирование гипотезы не меньшей эффективности); ОР 0,680; 95 % ДИ 0,443-1,042; $p = 0,076$ (для гипотезы превосходства). Чистая клиническая выгода (события первичной конечной точки эффективности плюс большие кровотечения) ривароксабана превосходила комбинацию эноксапарина/АВК: ОР 0,67; 95 % ДИ 0,47-0,95, номинальное значение $p = 0,027$. Значения МНО были в терапевтическом диапазоне в среднем 60,3 % от средней продолжительности лечения в 189 дней и в 55,4 %, 60,1 % и 62,8 % времени для групп с продолжительностью лечения 3, 6 и 12 месяцев, соответственно. В группе приема эноксапарина/АВК не было четкой взаимосвя-

зи между уровнем среднего от центра ПТД (периода времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0) в терцилях одинакового размера и частотой развития рецидива ТГВ ($P=0,932$ для взаимодействия). В самом верхнем терциле от центра ОР применения ривароксабана по сравнению с варфарином составил 0,69; 95 % ДИ 0,35–1,35.

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

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

Исследуемая популяция	3 449 пациентов с симптомным острым тромбозом глубоких вен	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N=1 731	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N=1 718
Симптомный рецидив ВТЭ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Симптомный рецидив ТГВ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1 %)	0
Фатальная ТЭЛА/смерть в случае, когда нельзя исключить ТЭЛА	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Эпизоды больших кровотечений	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

б) Эноксапарин как минимум 5 дней с частичным перекрытием и последующим приемом АВК.

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

В исследовании Einstein PE (см. таблицу 7) ривароксабан не уступал комбинации эноксапарина/АВК по первичному показателю эффективности

2931Б-2021

($p=0,0026$ (тестирование гипотезы не меньшей эффективности); ОР 1,123; 95 % ДИ 0,749–1,684). Чистая клиническая выгода (события первичной конечной точки эффективности плюс большие кровотечения) ривароксабана превосходила комбинацию эноксапарина/АВК: ОР 0,849; (95 % ДИ 0,633–1,139, номинальное значение $p=0,275$).

Значения МНО были в терапевтическом диапазоне в среднем 63 % от средней продолжительности лечения в 215 дней и в 57 %, 62 % и 65 % времени для групп с продолжительностью лечения 3, 6 и 12 месяцев, соответственно. В группе приема эноксапарина/АВК не было четкой взаимосвязи между уровнем среднего от центра ПТД (периода времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0) в терцилях одинакового размера и частотой развития рецидива ТГВ ($p=0,082$ для взаимодействия). В пределах самого высокого терциля от центра ОР ривароксабана по сравнению с варфарином составило 0,642; 95 % ДИ 0,277–1,484.

Частота возникновения событий первичных конечных точек безопасности (большие или клинически значимые небольшие кровотечения) была немного ниже в группе приема ривароксабана (10,3 % (249/2 412)), чем в группе приема эноксапарина/АВК (11,4 % (274/2 405)). Частота событий вторичных конечных точек безопасности (большие кровотечения) была статистически значимо ниже в группе приема ривароксабана (1,1 % (26/2 412)), чем в группе приема эноксапарина/АВК (2,2 % (52/2 405)), ОР 0,493; 95 % ДИ 0,308–0,789.

Таблица 7. Эффективность и безопасность в исследовании III фазы Einstein PE

Исследуемая популяция	4 832 пациента с острой симптомной ТЭЛА	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месяцев N=2 419	Эноксапарин/АВК ^{b)} 3, 6 или 12 месяцев N=2 413
Симптомный рецидив ВТЭ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Симптомный рецидив ТГВ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Симптомные ТЭЛА и ТГВ	0	2 (<0,1 %)
Фатальная ТЭЛА/смерть в случае, когда нельзя	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)

2931 Б-2021

исключить ТЭЛА		
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Эпизоды больших кровотечений	26 (1,1 %)	52 (2,2%)

- а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение трех недель, затем 20 мг один раз в сутки.
- б) Эноксапарин как минимум 5 дней с частичным перекрытием и последующим приемом АВК.
- * $p < 0,0026$ (не меньшая эффективность по сравнению с заданным ОР 2,0); ОР 1,123; 95 % ДИ 0,749–1,684.

Выполнен предварительно заданный сводный анализ результатов исследований Einstein DVT и PE (см. таблицу 8).

Таблица 8. Эффективность и безопасность в сводном анализе исследований III фазы Einstein DVT и Einstein PE

Исследуемая популяция	8 281 пациента с острыми симптомными ТГВ или ТЭЛА	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N=4 150	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N=4 131
Симптомный рецидив ВТЭ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Симптомный рецидив ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Симптомный ТЭЛА и ТГВ	1 ($<0,1$ %)	2 ($<0,1$ %)
Фатальная ТЭЛА/смерть в случае, когда нельзя исключить ТЭЛА	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Эпизоды больших кровотечений	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

В исследовании Einstein Extension (см. таблицу 9) ривароксабан превзошел плацебо по первичной и вторичной конечным точкам эффективности. При анализе первичной конечной точки безопасности (большие кровотечения) в группе приема ривароксабана в дозе 20 мг наблюдалось статистически незначимо больше событий конечной точки по сравнению с группой плацебо. При анализе вторичной конечной точки безопасности (большие или клинически значимые небольшие кровотечения) в группе приема ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки наблюдалась больше событий конечной точки по сравнению с группой плацебо.

Исследуемая популяция	1 197 пациентов продолживших лечение и профилактику рецидивов венозной тромбоэмболии	
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	Ривароксабан ^{a)} 6 или 12 месяцев N=602	Плацебо 6 или 12 месяцев N=594
Симптомный рецидив ВТЭ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2%)
Симптомный рецидив ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Фатальная ТЭЛА/смерть в случае, когда нельзя исключить ТЭЛА	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Большие кровотечения	4 (0,7 %)	0 (0,0%)
Клинически значимое небольшое кровотечение	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

* $p < 0,0001$ (для тестирования гипотезы превосходства), ОР 0,185; 95 ДИ 0,087–0,393.

В исследовании Einstein Choice (см. таблицу 10) оба режима приема ривароксабана в дозе 20 мг и 10 мг превзошли прием 100 мг ацетилсалициловой кислоты по первичным конечным точкам эффективности. Частота событий основной конечной точки безопасности (большие кровотечения) была сопоставима у пациентов, принимавших ривароксабан в дозе 20 мг и 10 мг один

раз в сутки, и у пациентов, принимавших 100 мг ацетилсалициловой кислоты.

Таблица 10. Эффективность и безопасность в исследовании III фазы Einstein Choice

Исследуемая популяция	3 396 пациентов продолжили профилактику рецидивов венозной тромбоэмболии		
Терапевтическая доза и продолжительность лечения	Ривароксабан 20 мг 1 р/сут. N=1 107	Ривароксабан 10 мг 1 р/сут. N=1 127	АСК 100 мг 1 р/сут. N=1 131
Средняя продолжительность лечения (интерквартильный диапазон)	349 [189-362] дней	353 [190-362] дня	350 [186-362] дней
Симптомный рецидив ВТЭ*	17 (1,5%)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Симптомный рецидив ТЭЛА	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Симптомный рецидив ТГВ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Фатальная ТЭЛА/смерть в случае, когда нельзя исключить ТЭЛА	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Симптомный рецидив ВТЭ, ИМ, инсульта или системная эмболия вне ЦНС	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Большие кровотечения	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Клинически значимое небольшое кровотечение	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Симптомный рецидив ВТЭ или массивное кровотечение (чистая клиническая выгода)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)+	53 (4,7 %)

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

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

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

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

В дополнение к программе исследования фазы III EINSTEIN также проводилось проспективное наблюдательное открытое когортное исследование (XALIA) с оценкой основных исходов, включая рецидивы ВТЭ, массивные кровотечения и смертельные исходы. 5 142 пациента с острым ТГВ приняли участие в исследовании долгосрочной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагуляционной терапией, в условиях реальной клинической практики. Частота больших кровотечений, рецидивов ВТЭ и смертности от всех причин в группе приема ривароксабана, составила 0,7 %, 1,4 % и 0,5 %, соответственно. Отмечались отличия в базовых характеристиках пациентов, такие как разница в возрасте, наличие онкологических заболеваний и нарушение функции почек. Предварительно заданный стратифицированный анализ методом псевдорандомизации использовался для устранения систематических различий между сравниваемыми группами, однако остаточное влияние вмешивающихся переменных (конфаундеров) могло повлиять на результаты. Скорректированное Отношение риска для сравнения терапии ривароксабаном со стандартом лечения в отношении больших кровотечений, рецидивов ВТЭ и смертности от всех причин составили 0,77 (95 % ДИ 0,40–1,50), 0,91 (95 % ДИ 0,54–1,54) и 0,51 (95 % ДИ 0,24–1,07), соответственно.

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

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

В инициированном исследователем, рандомизированном открытом многоцентровом исследовании, с ослеплением, ривароксабан сравнили с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, с диагностированным антифосфолипидным синдромом (АФС) и с высоким риском тромбоэмболических осложнений (при наличии положительных результатов всех трех антифосфолипидных тестов: волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). Исследование было прекращено досрочно после включения 120 пациентов в исследование из-за повышения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу, принимающих ривароксабан в дозе

20 мг (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина (КК) <50 мл/мин) и 61 пациент был включен в группу, принимающих варфарин (МНО 2,0-3,0). Тромбоэмболические осложнения развились у 12 % пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (четыре случая ишемического инсульта и три случая инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, не было зарегистрировано тромбоэмболических осложнений. Большие кровотечения развились у четырех пациентов (7 %) в группе ривароксабана и у двух пациентов (3 %) в группе варфарина.

Детский возраст

Европейское агентство по контролю за лекарственными средствами отменило требование по исполнению обязательства по предоставлению результатов исследования ривароксабана во всех подгруппах педиатрической популяции при профилактике тромбоэмболических осложнений (см. информацию об использовании в педиатрии в разделе 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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

Вследствие снижения степени всасывания биодоступность ривароксабана составляет 66 % при приеме натощак таблетки 20 мг. При приеме ривароксабана 20 мг вместе с пищей наблюдается повышение средней AUC на 39 % в сравнении с AUC при приеме натощак, что указывает на почти полное всасывание и высокую биодоступность при приеме внутрь. Ривароксабан 15 мг и 20 мг следует принимать с пищей (см. раздел 4.2).

Фармакокинетика ривароксабана носит почти линейный характер при приеме дозы до 15 мг натощак один раз в сутки. После приема пищи фармакокинетика ривароксабана 10 мг, 15 мг и 20 мг пропорциональна дозе. При более высоких дозах отмечается ограниченное растворением всасывание ривароксабана и снижение биодоступности по мере возрастания дозы препарата. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной из-

менчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 % до 40 %.

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

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

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

Около 2/3 принятой дозы ривароксабана подвергается метаболической деградации и затем выводится с мочой и калом в одинаковых соотношениях. Оставшаяся 1/3 принятой дозы выводится в неизмененном виде посредством прямой почечной экскреции, главным образом путем активной почечной секреции. Метаболизм ривароксабана осуществляется посредством системы цитохрома CYP3A4, CYP2J2 и механизмами, не зависящими от этой системы. Основными участками биотрансформации являются морфолиноновая группа, подвергающаяся окислительной деградации, и гидролизуемые амидные мостики. По данным исследований *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-гр (гликопротеин P) и Bcrp (белок устойчивости к раку молочной железы).

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

Особые популяции

Пол

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

Пожилый возраст

У пожилых пациентов концентрации ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов; средняя AUC приблизительно в 1,5 раза больше, чем у молодых пациентов, главным образом, вследствие сниженного общего и почечного клиренса. Коррекции дозы не требуется.

Различные весовые категории

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

Этнические различия

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

Нарушение функции печени

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

Для пациентов с циррозом печени с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC значительно увеличилась в 2,3

раза, а свободная AUC – в 2,6 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. У этих пациентов так же отмечается снижение почечного выведения ривароксабана, сходное с пациентами с умеренной почечной недостаточностью. Данные для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

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

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

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью (см. раздел 4.3).

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдается увеличение экспозиции ривароксабана, коррелирующее со снижением почечной функции, оцениваемой по клиренсу креатинина. У пациентов с легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), умеренной (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) почечной недостаточностью наблюдалось 1,4-, 1,5-, и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (AUC), соответственно. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью общее подавление активности Ха фактора увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами, при соответствующем удлинении протромбинового времени в 1,3, 2,2 и 2,4 раза, соответственно. Данные у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин отсутствуют.

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

Не рекомендуется применять препарат у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

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

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов, принимающих ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки для лечения острого ТГВ, средняя геометрическая концентрация (интервал прогнозирования 90 %) через 2-4 часа и около 24 часов после приема (что приблизительно отражает максимальную и минимальную концентрации, рассчитанные в период между приемами) составила 215 (22-535) и 32 (6-239) мкг/л, соответственно.

Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики

Оценка взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики между концентрацией ривароксабана в плазме крови и несколькими ФД показателями (ингибирование Ха фактора, протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), Neptest) оценивалась после назначения широкого диапазона доз 5-30 мг 2 раза в сутки. Связь между концентрацией ривароксабана и активностью Ха фактора наилучшим образом описывается моделью $E_{\max}$. В отношении ПВ линейная модель отрезков описывает данные в лучшей степени. В зависимости от используемого реагента для определения ПВ, уклон кривой значительно различается. При использовании реагента Neoplastin PT исходное ПВ составило около 13 секунд, а уклон составил 3-4 секунд/(100 мкг/л). Результаты анализов ФК/ФД в исследованиях II и III фаз соответствовали данным, установленным у здоровых лиц.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные в традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности однократной дозы, цитотоксичности, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности в отношении неполовозрелых, не выявили особые факторы риска для человека.

Эффекты, наблюдаемые в исследованиях токсичности при введении повторных доз, в основном были обусловлены повышенной фармакодинамической активностью ривароксабана. Наблюдалось увеличение концентрации IgG и IgA в плазме у крыс при клинически значимых уровнях воздействия.

Не обнаружено влияния на фертильность у самцов и самок крыс. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность, связанную с фармакологическим действием ривароксабана (например, обусловленные геморрагическими осложнениями). При клинически значимых концентрациях в плазме наблюдались эмбриональная токсичность (постимплантационная гибель плодов, задержка/ прогрессирование оссификации, множественные очаги в печени светлого цвета), и увеличение частоты врожденных пороков, а также плацентарные изменения. В исследовании на крысах при наблюдении за ними до и после рождения обнаружено снижение жизнеспособности потомства от самок, получавших токсичные дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ:

лактоза моногидрат,
кроскармеллоза натрия,
гипромеллоза,
магния стеарат,
натрия лаурилсульфат,
целлюлоза микрокристаллическая,
состав оболочки Опадрай красный (дозировка 15 мг): гипромеллоза, титана диоксид (E171), красный очаровательный алюминиевый лак (E129), макрогол, апельсиновый желтый алюминиевый лак (E110), индигокармин алюминиевый лак (E132),
состав оболочки Опадрай коричневый (дозировка 20 мг): гипромеллоза, макрогол, железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной прозрачной пленки (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По три или десять кон-

турных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

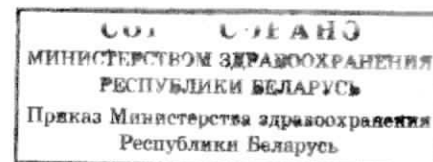
6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Нет особых требований к утилизации.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «АмантисМед», Республика Беларусь,
223141, г. Логойск, ул. Минская 2и
тел/факс: (+375 1774) 25 286
e-mail: office@amantismed.by



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА