«ОДОБРЕНО»
ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан
«18» 05 2023 г. № 11

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ БЕЛИКСОН

Торговое название препарата: Беликсон
Действующее вещество (МНН): ривароксабан
Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой
Состав:
1 таблетка содержит:
активное вещество: ривароксабан 15 мг, 20 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза (102), натрия лаурилсульфат, кроскармеллоза натрия, гидролксипропил метилцеллюлоза, магния стеарат, вода очищенная.
Покрытие: Гидролксипропил Метилцеллюлоза, ПЕГ-600, Тальк, Железа оксид красный, Диоксид титана, Изопропиловый спирт, Метилен хлорид.
Описание:
для дозировки 15 мг: красного цвета, круглой формы, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «15» на одной стороне и гладкие с другой стороны.
для дозировки 20 мг: тёмно-красного цвета, круглой формы, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «20» на одной стороне и гладкие с другой стороны.
Фармакотерапевтическая группа: Антикоагулянт.
Код АТХ: B01AF01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
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 (активированный II фактор) и не воздействует на тромбоциты.
Фармакодинамические эффекты:
Исследования у человека показали наличие дозозависимого подавления активности Ха фактора. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и тесно коррелирует с концентрациями в плазме (r=0,98), если для анализа используется реагент Neoplastin®. При использовании других реагентов результаты могут отличаться.
Показания прибора следует снимать в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и валидизировано только для кумаринов и не может применяться для других антикоагулянтов.
У пациентов, принимающих ривароcабан для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии 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.
Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабан. В период лечения ривароксабан в проведении рутинного мониторинга параметров свертывания крови нет необходимости. Однако при наличии клинических показаний возможно определение уровня ривароксабана в крови с помощью откалиброванных количественных методов оценки ингибирования Ха фактора.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана с целью продемонстрировать эффективность ривароксабан**а** при профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). В базовом, двойном-слепом исследовании ROCKET AF (14 264 пациента) пациенты получали ривароксабан 20 мг один раз в сутки (15 мг один раз в сутки при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) или варфарин с целевым МНО 2.5 (терапевтический диапазон 2.0-3.0). Средняя продолжительность лечения составила 19 месяцев, общая продолжительность лечения – 41 месяц. 34,9% пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту и 11,4% - антиаритмические препараты III класса, включая амиодарон.
Лечение ривароксабаном приводило к снижению относительного риска инсультов и системной эмболии по сравнению с варфарином на 21%. Также снизился совокупный показатель, включавший инсульт, системную эмболию вне ЦНС и сосудистую смерть, а также совокупный показатель, включавший инсульт, системную эмболию вне ЦНС, инфаркт миокарда и сосудистую смерть в обеих группах.
Массивные и клинически значимые не массивные кровотечения наблюдались в 14,9% случаев в год, что статистически значимо не отличалось от терапии препаратом сравнения. На фоне лечения ривароксабаном наблюдалось статистически значимое снижение относительного риска смертельных кровотечений на 50%, внутричерепных кровоизлияний на 33%, кровотечений в жизненно-важные органы на 31% по сравнению с варфарином.
В дополнение к исследованию III фазы ROCKET AF было проведено проспективное, несравнительное, пострегистрационное, неинтервенционное, открытое когортное исследование (XANTUS) с централизованной оценкой результатов, включая тромбоэмболические события и массивные кровотечения. 6785 пациентов с неклапанной ФП приняли участие в исследовании профилактики инсульта и системной эмболии вне ЦНС в клинической практике. Средние баллы по шкалам оценки рисков инсульта ($CHADS_2$) и кровотечений (HAS-BLED) составили 2.0 в исследовании XANTUS, а в исследовании ROCKET AF 3.5 и 2.8, соответственно. Частота массивных кровотечений составила 2.1 на 100 пациентов в год. Частота фатальных кровотечений составила 0.2 на 100 пациентов в год, внутричерепных кровотечений 0.4 на 100 пациентов в год. Частота инсульта и системной эмболии составила 0.8 на 100 пациентов в год. Данные результаты в клинической практике соответствуют установленному профилю безопасности по данному показанию.

Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: Кардиоверсия

Проспективное, рандомизированное, открытое, многоцентровое поисковое исследование с ослепленной оценкой результатов (X-VERT) проведено у 1504 пациентов (не получавших ранее пероральных антикоагулянтов и уже пролеченных ими) с неклапанной фибрилляцией предсердий и запланированной кардиоверсией, для сравнения ривароксабана с антагонистами витамина К (АВК) в подобранной дозе (рандомизация 2:1), для профилактики кардиоваскулярных событий. Применялись стратегии кардиоверсии по результатам трансэзофагеальной ЭхоКГ (ТЭЭ) (1-5 дней начального лечения) или традиционной кардиоверсии (не менее 3 недель начального лечения). Основной показатель эффективности (инсульт, транзиторная ишемическая атака, системная эмболия вне ЦНС, инфаркт миокарда и кардиоваскулярная смерть) отмечен у 5 (0,5%) пациентов в группе ривароксабана (n=978) и у 5 (1%) пациентов в группе АВК (n=492; ОР 0,50; 95% ДИ 0,15-1,73; модифицированная популяция всех рандомизированных пациентов). Основной показатель безопасности (массивное кровотечение) отмечен у 6 (0,6%) пациентов в группе ривароксабана (n=988) и у 4 (0,8%) пациентов в группе АВК (n=499) (ОР 0,76; 95% ДИ 0,21-2,67; популяция оценки безопасности). Данное поисковое исследование продемонстрировало сравнимую эффективность и безопасность ривароксабана и АВК при лечении пациентов в условиях кардиоверсии.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий и запланированным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) со стентированием

Рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование (PIONEER AF-PCI) было проведено у 2124 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ со стентированием по поводу первичного атеросклероза, с целью сравнения безопасности двух схем ривароксабана и одной схемы антагониста витамина К (АВК). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для лечения в течение 12 месяцев. Пациенты с наличием в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки были исключены.

1 группа 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. 2 группа получала ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки плюс ДАТ (двойная антитромбоцитарная терапия, т.е. клопидогрель 75 мг [или альтернативный ингибитор P2Y12] плюс ацетилсалициловая кислота в низкой дозе) 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 ацетилсалициловая кислота в низкой дозе. 3 группа 3 получала АВК в подбираемой дозе плюс ДАТ в течение 1, 6 или 12 месяцев, и далее АВК в подбираемой дозе плюс ацетилсалициловая кислота в низкой дозе.

Первичная конечная точка безопасности – клинически значимое кровотечение, – отмечена у 109 (15,7%), 117 (16,6%) и 167 (24,0%) пациентов в 1, 2 и 3 группах, соответственно (отношение рисков, ОР 0,59, 95% доверительный интервал, 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 (совокупность сердечно-сосудистых событий: смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульт) отмечена у 41 (5,9%), 36 (5,1%) и 36 (5,2%) пациентов в 1, 2 и 3 группах, соответственно. Каждая из схем применения ривароксабана показала статистически значимое снижение частоты клинически значимых кровотечений по сравнению с АВК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ со стентированием.

Основной задачей исследования PIONEER AF-PCI была оценка безопасности. Данные об эффективности (включая тромбоэмболические события) в данной популяции ограничены.

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

Клиническая программа исследований ривароксабана EINSTEIN была разработана с целью продемонстрировать эффективность ривароксабана при начальном и продолженном лечении острого ТГВ и ТЭЛА, а также профилактике повторных ТГВ и ТЭЛА.

Лечение в исследованиях программы EINSTEIN продолжалось до 21 месяца. Сумма частоты симптомного рецидива венозной тромбоэмболии (тромбоза глубоких вен и/или ТЭЛА) и массивных кровотечений (совокупная клиническая польза) была статистически значимо ниже в группе лечения ривароксабаном. Чем в группе сравнения (низкомолекулярный гепарин + АВК); кроме того в группе ривароксабана частота массивных кровотечений была в 2 раза ниже, чем в группе терапии сравнения. При продолжительном лечении ривароксабан был эффективнее плацебо по основному показателю эффективности, а именно, частота рецедивов ВТЭ на ривароксабане составила 1,3%, а плацебо 7,1%. Частота массивных кровотечений была сравнимой в группе ривароксабана и плацебо.

В исследовании Einstein Choice study (см. Таблица) ривароксабан 20 и 10 мгбыл более эффективен по первичной конечной точке, чем ацетилсалициловая кислота100 мг. Частота наступления основной первичной точки безопасности (большие кровотечения) была аналогичной у пациентов на лечении ривароксабаном 10 и 20 мг1 раз в сутки по сравнению с ацетилсалициловой кислотой 100 мг.

Результаты по эффективности и безопасности исследования 3 фазы Einstein Choice

Популяция исследования	3,396 пациентов продолжили лечение и профилактику рецидивирующей венозной тромбоэмболии		
Дозы и продолжительность терапии	Ривароксабан 20 мг 1 раз в день N=1,107	Ривароксабан 10 мг 1 раз в день N=1,127	АСК 100 мг 1 раз в день N=1,131
Медиана продолжительности лечения [межквартильный охват]	349 [189-362] дней	353 [190-362] дней	350 [186-362] дней
Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
Симптоматическая рецидивирующая ТЭЛА	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
Симптоматический рецидивирующий ТГВ	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
Фатальная ТЭЛА/ Смерть, при которой нельзя исключить ТЭЛА	2 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
Симптоматическая рецидивирующая ВТЭ, инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия не ЦНС	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Эпизоды массивного кровотечения	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Клинически значимое не массивное кровотечение	30 (2.7)	22 (2.0)	20 (1.8)
Symptomatic recurrent VTE or major bleeding (net clinical benefit)	23 (2.1%)+	17 (1.5%)++	53 (4.7%)

* p<0.001(превосходство) Ривароксабан 20 мг 1р/д против АСК 100 мг 1 р/д; HR=0.34 (0.20-0.59)

** p<0.001 (превосходство) Ривароксабан 10 мг 1р/д против АСК 100 мг 1 р/д; HR=0.26

(0.14-0.47)

[+] Ривароксабан 20 мг 1р/д против АСК 100 мг 1 р/д; HR=0.44 (0.27-0.71), p=0.0009 (номинально)

[++] Ривароксабан 10 мг 1р/д против АСК 100 мг 1 р/д; HR=0.32 (0.18-0.55), p<0.0001 (номинально)

В дополнение к программе EINSTEIN фазы III, было проведено проспективное, неинтервенционное открытое когортное исследование (XALIA) с центральной оценкой исходов, включая рецидив ВТЭ, обширное кровотечение и смерть. 5142 пациента с острым ТГВ были включены в клиническую практику для изучения долгосрочной безопасности ривароксабана по сравнению с антикоагулянтной терапией, принятой в соответствии со стандартом лечения. Частота серьезных кровотечений, рецидивов ВТЭ и смертности от всех причин для ривароксабана составляла 0,7%, 1,4% и 0,5% соответственно. Были различия в исходных характеристиках пациентов, включая возраст, рак и почечную недостаточность. Для корректировки измеренных исходных различий использовался предварительно заданный стратифицированный анализ по шкале предрасположенности, но, несмотря на это, остаточное искажение может повлиять на результаты. Скорректированные ОР, сравнивающие ривароксабан и стандарт лечения при большом кровотечении, рецидивирующей ВТЭ и общей смертности, 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.

Эти результаты в клинической практике согласуются с установленным профилем безопасности для данному показантелю.

Пациенты с высоким риском наличия трех положительных результатов тестов антифосфолипидного синдрома

В рандомизированном, открытом, многоцентровом клиническом исследовании, со слепой оценкой конечной точки, у пациентов с тромбозом в анамнезе, диагностированным антифосфолипидным синдромом и с высоким риском тромбоэмболических осложнений (три положительных результата теста антифосфолипидного синдрома: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину-1), оценивались конечные точки ривароксабана в сравнении с варфарином. После регистрации у 120 пациентов в группе ривароксабана превышения тромбоэмболических осложнений, исследование было преждевременно прекращено. Средний период наблюдения составил 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу, принимающих ривароксабан в дозе 20 мг (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина (CrCl) <50 мл/мин), 61 пациент был включен в группу, принимающих варфарин (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. Большое кровотечение произошло у четырех пациентов (7%) в группе ривароксабана и у двух пациентов (3%) в группе варфарина.

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

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

После приема внутрь всасывание ривароксабана почти полное, абсолютная биодоступность после приема таблеток 2,5 мг и 10 мг высокая и составляет 80–100%, независимо от приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на ПКК (площадь под кривой «концентрация – время») или $C_{макс}$ (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 ПКК на 39% в сравнении с ПКК при приеме натощак, что указывает на почти полное всасывание и высокую биодоступность при приеме внутрь. Ривароксабан 15 и 20 мг следует принимать с пищей (см. раздел «Способ применения и

дозы»). 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. Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%.

Всасывание ривароксабана зависит от участка его высвобождения в желудочно-кишечном тракте. Сообщается о снижении ПКК и $C_{макс}$ на 29% и 56%, соответственно, при высвобождении гранул ривароксабана в проксимальном отделе тонкого кишечника, по сравнению с таблетками. Экспозиция снижается еще сильнее при высвобождении ривароксабана в дистальном отделе тонкого кишечника либо в восходящем отделе толстого кишечника. Поэтому следует избегать введения ривароксабана в отделы желудочно-кишечного тракта дистальнее желудка, поскольку это может привести к снижению всасывания и как следствие – снижению экспозиции ривароксабана.

Биодоступность (ПКК и $C_{макс}$) была сопоставимой для измельченной таблетки ривароксабана 20 мг, смешанной с яблочным пюре, и принятой перорально или разведенной в воде и введенной через желудочный зонд с последующим приемом жидкой пищи, и для принятой перорально 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 связывание ривароксабана с белками плазмы, главным образом, с основным связывающим компонентом – сывороточным альбумином, составляет приблизительно 92–95%. Объем распределения – средний, в равновесном состоянии (V_{ss}) он составляет приблизительно 50 л.

Метаболизм и выведение

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, за счет активной почечной секреции. Метаболизм ривароксабана осуществляется изоферментами CYP3A4, CYP2J2 и не зависимыми от системы цитохрома P450 механизмами. Основными участками биотрансформации являются морфолиноновая группа, подвергающаяся окислительной деградации, и амидные мостики, подвергающиеся гидролизу. Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом белков-переносчиков P-gp (гликопротеина P) и Bcrp (белка устойчивости к раку молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является наиболее важным соединением в человеческой плазме; значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме отсутствуют. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. После внутривенного введения ривароксабана в дозе 1 мг период полувыведения составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение зависит от скорости всасывания. При выведении ривароксабана из плазмы терминальный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых лиц и от 11 до 13 часов у пожилых лиц.

Отдельные популяции

Пол

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

Пожилой возраст

У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, средняя ПКК приблизительно в 1,5 раза выше, чем у молодых пациентов, главным образом, вследствие сниженного общего (кажущегося) и почечного клиренса. Коррекции дозы не требуется.

Различные весовые категории

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

Межэтнические различия

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

Печеночная недостаточность

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

Для больных циррозом печени с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя ПКК ривароксабана значительно увеличивалась в 2,3 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; свободная ПКК повысилась в 2,6 раза. У этих пациентов также отмечается снижение почечной элиминации ривароксабана, сходное с таковым у пациентов с умеренной почечной недостаточностью.

Данные у больных с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

У больных с умеренной печеночной недостаточностью подавление активности Ха фактора было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев; удлинение протромбинового времени было одинаковым и составляло 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 и протромбиновым временем.

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

Почечная недостаточность

У больных с почечной недостаточностью наблюдалось повышение экспозиции ривароксабана, коррелирующее со снижением почечной функции, согласно показателям клиренса креатинина.

У пациентов с легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин), умеренной (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) почечной недостаточностью наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (ПКК), соответственно.

Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью общее подавление активности Ха фактора крови усиливалось 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 значительного связывания с белками плазмы выведения ривароксабана с помощью 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 «Особые указания»).

Фармакокинетические данные у пациентов

У пациентов, получающих ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки для лечения острого тромбоза глубоких вен, 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) составил 215 (22–535) и 32 (6–239) мкг/л, соответственно.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь

Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь между концентрацией ривароксабана в плазме крови и несколькими фармакодинамическими параметрами (ингибирование Ха фактора, протромбиновое время (ПВ), АЧТВ, HepTest®) исследовалась после приема препарата в широком диапазоне доз (5–30 мг 2 раза в сутки). Взаимосвязь концентрации ривароксабана в плазме крови и активности Ха фактора наилучшим образом описана на модели $E_{макс}$. 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.

Детский возраст

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

Показания к применению

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска такими как застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст >_ 75 лет, сахарный диабет, ранее перенесенный инсуль или транзиторная ишемическая атака.
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Ривароксабан 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 ривароксабана 15 мг и 20 мг следует сразу принять пищу.

Измельченную таблетку ривароксабана можно вводить через желудочный зонд. Перед применением ривароксабана 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.

Профилактика инсульта и системной эмболии

Рекомендованная доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, 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 ривароксабан 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 ривароксабана для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель, с последующим приемом ривароксабана 20 мг один раз в сутки для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА.

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

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

	Длительность	Режим дозирования	Общая суточная доза
Лечение и профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	С 1 по 21 дни	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 и ТЭЛА длительностью как минимум 6 месяцев	10 мг или 20 мг один раз в сутки	10 мг или 20 мг

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

Если прием препарата пропущен при приеме дозы 20 мг 1 раз в сутки, пациент должен немедленно принять ривароксабан 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 ривароксабан

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 ривароксабаном. При переходе пациентов с АВК на ривароксабан, после приема ривароксабана значения МНО будут ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности ривароксабана, поэтому не должно использоваться с этой целью (см. «Лекарственные взаимодействия»).

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 ривароксабаном. При переходе пациентов с АВК на ривароксабан, после приема ривароксабана значения МНО будут ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности ривароксабана и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Переход с ривароксабана на антагонисты витамина К (АВК)

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

При переходе с ривароксабана на АВК следует одновременно принимать АВК и ривароксабан 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 ривароксабана и АВК, МНО следует определять не ранее, чем через 24 часа после приема предыдущей дозы ривароксабана, непосредственно перед приемом следующей дозы ривароксабана.Достоверные показатели МНО могут быть получены минимум через 24 часа после прекращения приема ривароксабана.

Переход с парентеральных антикоагулянтов на ривароксабан

Необходимо отменить парентеральный антикоагулянт и начать прием ривароксабана 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 ривароксабана на парентеральные антикоагулянты

Необходимо отменить прием ривароксабана и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в момент следующего планового приема ривароксабана

Дополнительная информация по отдельным популяциям пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин), демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов ривароксабан 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 сутки.
- 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. 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.

При назначении ривароксабана пациентам с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по Чайлд-Пью) (см. разделы «Особые указания» и «Противопоказания»).

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы у этой категории больных.

Пол, масса тела или этническая принадлежность

Не требуется коррекции дозы на основании данных критериев.

Детский возраст
Безопасность и эффективность у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Поэтому ривароксабан не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте младше 18 лет.
Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной эмболии
Лечение ривароксабаном 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 ривароксабаном следует начинать минимум за 4 часа до кардиоверсии (см. разделы «Фармакокинетика» и «Фармакодинамика»).
Для всех пациентов до начала проведения кардиоверсии следует убедиться о надлежавшем применении ривароксабана 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 сниженной дозы ривароксабана 15 мг один раз в сутки (или ривароксабан 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 «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

Побочные действия
Оценка безопасности Ривароксабана проведена в 13 исследованиях III фазы у 53103 пациентов, подвергшихся воздействию ривароксабана (принявших хотя бы одну дозу):
- 6097 взрослых пациентов, перенесших плановое эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов, принимали ривароксабан в дозе 10 мг один раз в сутки с максимальной длительностью приема 39 дней для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ);
- 3997 соматических пациентов принимали ривароксабан в дозе 10 мг один раз в сутки с максимальной длительностью приема 39 дней для профилактики ВТЭ;
- 6790 пациентов принимали ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 1-21 дней для лечения ТГВ и ТЭЛА. Начиная с 22 дня и в последующем - прием 20 мг один раз в сутки. После как минимум 6 месяцев приема 20 мг один раз в сутки: 10 мг или 20 мг с максимальной длительностью приема 21 месяц для профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА;
- 7750 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий принимали ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки с максимальной длительностью приема 41 месяц для профилактики инсульта и системной эмболии;
- 10225 пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), принимали ривароксабан в дозах 5 мг или 10 мг в сутки в дополнение к ацетилсалициловой кислоте или комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем или тиклопидином, с максимальной длительностью приема 31 месяц, для профилактики атеротромботических событий.
—18244 пациентов с ИБС или ЗПА принимали ривароксабан в дозе 5 мг в сутки в дополнение к ацетилсалициловой кислоте или ривароксабан в дозе 10 мг в сутки, с максимальной длительностью приема 47 месяцев, для профилактики атеротромботических событий
Наиболее частыми побочными явлениями у пациентов, принимающих ривароксабан, были кровотечения (см. раздел «Особые указания» и «Описание отдельных побочных реакций» ниже). Самыми частыми кровотечениями были носовое (4,5%) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8%).

Среди пациентов, принимавших 10 мг ривароксабана после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, а также среди госпитализированных соматических пациентов, кровотечения возникали приблизительно в 6,8% и 12,6%, соответственно, а анемия имела место приблизительно в 5,9% и 2,1%, соответственно.
Среди пациентов, принимавших 15 мг ривароксабана два раза в сутки, затем 20 мг один раз в сутки для лечения ТГВ или БЛА, либо 20 мг один раз в сутки для профилактики рецидива ТГВ и БЛА, кровотечения возникали приблизительно у 23% пациентов, а анемия имела место приблизительно у 1,6% пациентов.
Среди пациентов, у которых проводилась профилактика инсульта и системной эмболии, частота кровотечений всех типов и тяжести составила 28 на 100 пациентов в год, анемии - 2,5 на 100 пациентов в год.
Среди пациентов, у которых проводилась профилактика сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда после острого коронарного синдрома (ОКС), частота кровотечений всех типов или тяжести составила 22 на 100 пациентов в год, анемии - 1,4 на 100 пациентов в год.
Среди пациентов с ИБС или ЗПА, у которых проводилась профилактика атеротромботических событий, частота кровотечений всех типов или тяжести составила 6,7 на 100 пациентов в год, анемии - 0,15 на 100 пациентов в год.
Во всех исследованиях с ривароксабаном применялся сбор, передача и обработка явлений кровотечения.
В исследовании COMPASS отмечается низкая частота анемии, поскольку применялся избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям.
Перечень побочных реакций
Обобщенные данные о частоте побочных реакций, зарегистрированных при использовании ривароксабана, приведены ниже по классам систем органов (MedDRA) и частоте.
Побочные реакции определяются по частоте как: очень частые (>1/10) частые (от >1/100 до< 1/10) нечастые (от > 1/1000 до < 1/100) редкие (от> 1/10000 до <1/1000) очень редкие (<1/10000)
с неизвестной частотой (частота не может быть установлена по имеющимся данным)
Все нежелательные реакции у пациентов, о которых сообщалось во время исследований фазы III или постмаркетингового использования * *
Часто (от >1/100 до <1/10)
- анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)
- головокружение, головная боль
- кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)
- артериальная гипотензия, гематома
- носовое кровотечение, кровохарканье
- десневое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и животе, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*
- повышение уровня трансаминаз
- зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния
- боли в конечностях*
- кровотечение из урогенитального тракта (в том числе гематурия и меноррагия**), почечная недостаточность (в том числе повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови)
- лихорадка*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая утомляемость и астению) - кровоизлияния после проведенных процедур (в том числе послеоперационная анемия и кровотечение из HSUkA
Нечасто (от >1/1 000 до <1/100)
- тромбоцитоз (в том числе повышенное число тромбоцитов)*, тромбоцитопения

- аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек
- внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок
- тахикардия
- сухость во рту
- нарушение функции печени, повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы*, гамма- глютамилтрансферазы* (ГГТ) в крови
- крапивница
- гемартроз
- плохое самочувствие, в том числе недомогание
- повышение уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ)*, липазы*, амилазы* в крови

Редко (от >1/10000 до <1/1000)
- желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении аланинтрасферазы или без него), холестаз, гепатит, включая гепатоцеллюлярное повреждение
- кровоизлияние в мышцы
- локальный отек*
- сосудистая псевдоаневризма (наблюдалась как «нечастые» при профилактике атеротромботических событий у пациентов после острого коронарного синдрома (после чрезкожного вмешательства на коронарных сосудах))

Очень редко (< 1/10000)
- анафилактические реакции, включая анафилактический шок
- синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром.

С неизвестной частотой:
- компартмент-синдром вследствие кровотечения
- почечная недостаточность/острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для развития гипоперфузии

**наблюдались у взрослых пациентов при проведении профилактики ВТЭ после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов*

***наблюдались как «очень частые» при лечении ТГВ, БЛА и профилактике их рецидива у женщин в возрасте <55 лет*

****Применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям. Учитывая, что частота нежелательных лекарственных реакций не повысилась, и никаких новых нежелательных лекарственных реакций идентифицировано не было, данные из исследования COMPASS не были включены для расчета частоты в данном перечне побочных реакций.*

Описание некоторых нежелательных реакций

Учитывая фармакологический механизм действия ривароксабана, 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 «Лечение кровотечений»).

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 (АВК). 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 «Особые указания»). 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 в груди или стенокардия.
При применении ривароксабана 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.

Противопоказания
- гиперчувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата
- активное клинически значимое кровотечение
- нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска массивного кровотечения, таким как имеющаяся или недавно имевшая место 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 аномалии крупных сосудов спинного или головного мозга
- сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.д.), за исключением особых случаев перехода на другой антикоагулянт (см. раздел «Способ применения») или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).
- заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по Чайлд-Пью
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные взаимодействия
Ингибиторы 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 ПКК ривароксабана в 2,6/2,5 раза и увеличению средней Смакс ривароксабана в 1,7/1,6 раза, сопровождающимся значимым усилением фармакодинамических эффектов препарата, способных привести к повышенному риску развития кровотечений. Следовательно, применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Эти вещества являются сильными ингибиторами как CYP3A4, так и гликопротеина Р (см. раздел «Особые указания»).
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

ПКК в 1,5 раза и Смакс ривароксабана в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска (Для пациентов с нарушениями функции почек: см. раздел «Особые указания»).
Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки), умеренно подавляющий CYP3A4 и гликопротеин Р, приводил к увеличению средней ПКК и Смакс 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) приводил к повышению средней ПКК ривароксабана в 1,8 раза и Смакс в 1,6 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью применение эритромицина вызывало повышение средней ПКК в 2,0 раза и Смакс в 1,6 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина усиливает влияние почечной недостаточности.
Флуконазол (400 мг один раз в сутки), считающийся умеренным ингибитором CYP3A4, приводит к увеличению средней ПКК ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней Cmax 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 нарушениями функции почек: см. раздел «Особые указания»).
Имеющиеся клинические данные по применению дронедарона ограниченны, поэтому следует избегать его совместного применения с ривароксабаном.
Антикоагулянты
После комбинированного применения эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и ривароксабана (однократной дозы 10 мг) наблюдалось усиление эффекта против Ха фактора при отсутствии дополнительных изменений показателей свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не влиял на фармакокинетику ривароксабана.
В связи с повышенным риском кровотечений пациентам следует соблюдать осторожность при применении ривароксабана совместно с другими антикоагулянтами.
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) / 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 или 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 наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее с агрегацией тромбоцитов и уровнями Р-селектина или рецепторов к GPIIb/IIIa.
Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении НВПС (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторов агрегации тромбоцитов, так как данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения.
Селективный ингибитор обратного захвата серотонина/серотонина-норэпинефрина (СИОЗС/СИОЗСН)
Как и в случае с другими антикоагулянтами, существует вероятность того, что пациенты подвергаются повышенному риску кровотечения в случае сочетанного применения с СИОЗС или СИОЗСН из-за их влияния на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана во всех группах лечения наблюдались более высокие показатели значительного или нехарактерного клинически значимого кровотечения.

Варфарин

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

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов только ривароксабана во время такого переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые варфарин не влияет, можно использовать ингибирование активности Ха фактора, PiCT и HepTest®.

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

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода можно использовать определение МНО на фоне С0 ривароксабана (через 24 часа после приема предыдущей дозы ривароксабана), так как в этот момент ривароксабан оказывает на этот тест минимальное влияние.

Между варфарином и ривароксабаном не отмечено фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

Совместный прием ривароксабана и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина приводил к снижению средней ПКК ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) 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.

Другие сопутствующие препараты

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. Клинически значимого взаимодействия ривароксабана с пищей не наблюдалось.

Лабораторные параметры

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

Особые указания

Меры предосторожности и предупреждения

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

Риск кровотечения

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

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное и из мочеполового тракта, включая патологическое вагинальное и более обильное менструальное кровотечение) и анемия отмечались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Следовательно, в дополнение к адекватному клиническому наблюдению, если целесообразно, может иметь значение 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 начала лечения должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков и симптомов кровотечения и анемии. При необъяснимом падении уровня гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Хотя лечение препаратом ривароксабаном не требует рутинного мониторинга экспозиции, в исключительных ситуациях, когда знание об экспозиции ривароксабана может повлиять на клиническое решение, например, при передозировке и экстренной операции, определение уровня ривароксабана с помощью калиброванного количественного теста ингибирования Ха фактора может оказаться полезным (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Почечная недостаточность

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

Необходимо с осторожностью применять ривароксабан у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин. Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Необходимо с осторожностью применять ривароксабан у пациентов с почечной недостаточностью, получающих сопутствующее лечение другими препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти вещества являются сильными ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина Р, следовательно, могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что может привести к повышению риска кровотечений (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Необходимо соблюдать осторожность при назначении ривароксабана пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). У пациентов с риском развития язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, можно рассмотреть вопрос соответствующего профилактического лечения (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Другие факторы риска развития кровотечения

Ривароксабан также как и другие антитромботические препараты, не рекомендуется для пациентов с повышенным риском кровотечения, таким как:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония

- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс)
- сосудистая ретинопатия
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе

Пациенты с искусственным клапаном сердца

Ривароксабан не следует использовать для тромбопрофилактики у пациентов, недавно перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVR). 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 ривароксабан у таких пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС).

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 «Способ применения и дозы» и «Фармакодинамика»). Данные для таких пациентов с историей инсульта/транзиторной ишемической атаки не доступны.

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

Ривароксабан не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированного гепарина 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 еще больше повышается при послеоперационном использовании постоянных эпидуральных катетеров или при одновременном 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 неврологического дефицита (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция толстого кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических нарушений необходимо провести срочную диагностику и лечение пациента.

Врач должен учитывать потенциальную пользу по отношению к риску, прежде чем проводить нейроаксиальное вмешательство у пациентов на антикоагулянтах, и пациентов, которым предстоит антикоагулянтная терапия для профилактики тромбоза. Клинический опыт применения ривароксабана 15 мг и 20 мг в таких ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным влиянием ривароксабана и нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить в период минимального антикоагулянтного действия ривароксабана. Однако точное время достижения достаточно слабого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно и его следует оценивать с учетом срочности диагностической процедуры. 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 ривароксабана.

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

Инвазивные процедуры и хирургические вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием ривароксабана 15 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 ривароксабана следует возобновить как можно скорее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если по оценке лечащего врача позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз (см. раздел "Фармакокинетика").

Пожилые пациенты

С увеличением возраста пациента может увеличиваться риск кровотечения (см. раздел "Фармакокинетика").

Кожные реакции

Серьезные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, сообщались в ходе постмаркетингового наблюдения во взаимосвязи с применением ривароксабана (см. раздел "Нежелательные реакции"). 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 ривароксабана следует отменить.

Информация о вспомогательных веществах

Беликсон содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует применять данный препарат.

Несовместимость Не применимо.

Влияние на лабораторные параметры

Влияние на результаты исследований системы свертывания (протромбиновое время, АЧТВ, HepTest®) соответствует ожидаемому, с учетом механизма действия ривароксабана.

Применение при беременности и период лактации

Безопасность и эффективность ривароксабана у женщин в период беременности не установлена. Исследования у животных показали наличие репродуктивной токсичности. В связи с возможностью репродуктивной токсичности, риском кровотечения и признаками проникновения ривароксабана через плаценту, Ривароксабан противопоказан женщинам в период беременности.

Безопасность и эффективность ривароксабана у женщин в период кормления не установлена. Данные, полученные у животных, указывают на проникновение ривароксабана в

грудное молоко. С учетом этоо ривароксабана противопоказан во время кормления грудью. Следует принять решение в отношении прекращения кормления грудью или прекращения терапии.

Женщины репродуктивного возраста

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

Фертильность

Специальных исследований ривароксабана у людей для оценки влияния на фертильность не проводилось. В исследовании у самцов и самок крыс влияния ривароксабана на фертильность не наблюдалось.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков младше 18 лет не установлена.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Беликсон обладает минимальным влиянием на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Сообщалось о случаях головокружения (часто) или обморочного состояния (нечасто). Пациентам, у которых наблюдались подобные реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом или использования механизмов.

Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 1,960 мг. В случае передозировки следует внимательно наблюдать за пациентом, чтобы не было 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.

Специфический реверсивный агент (андексанет альфа), противодействующий фармакодинамическому эффекту ривароксабана доступен (со ссылкой на общую характеристику препарата андексанет альфа).

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 5-13 часов. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла ли анемия или коагулопатия) или тромбоцитарной массы.

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 (рФVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан ограничен. Рекомендация также основана на ограниченных неклинических данных. Повторное введение pVIIaф должно рассматриваться и титроваться в зависимости от положительной динамики по кровотечению. В зависимости от нали-

чия в стране, в случае массивного кровотечения следует решить вопрос о консультации специалиста-коагулолога.
Не ожидается влияния протамина сульфата и витамина К на антикоагулянтную активность ривароксабана.
Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина 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.

Форма выпуска
14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги. 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 30^0С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
BIOGENETIC DRUGS PVT LTD Индия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан
ООО «SHAYANA FARM»
Республика Узбекистан, г. Ташкент 100098, Алмазарский р-н, ул. Гулсарой, Чукурсой МСГ, дом № 19
Тел: (71) 207-21-91,92,93,95 Факс: (71) 207-21-94