

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.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Риваксан, 15 мг, таблетки, покрытые оболочкой
Риваксан, 20 мг, таблетки, покрытые оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Одна таблетка содержит:

активное вещество - ривароксабан – 15 или 20 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 47,25 мг для дозировки 15 мг и 63,00 мг для дозировки 20 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой

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

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

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

4.2 Режим дозирования и способ применения***Режим дозирования*****Профилактика инсульта и системной тромбоемболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения**

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

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

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

Рекомендованная максимальная суточная доза Риваксана составляет 20 мг в сутки.

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

Рекомендованная первоначальная доза Риваксана составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель (1 – 21 день) с последующим приемом Риваксана в дозе 20 мг один раз в сутки (22 день и далее) для длительной терапии и профилактики повторного ТГВ или тромбоэмболии легочной артерии (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 Риваксаном в профилактической дозе 10 мг один раз в сутки, следует рассмотреть прием Риваксана дозировкой 20 мг один раз в сутки.

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

	Длительность	Режим дозирования	Общая суточная доза
Лечение и профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА	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 или 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, пациент должен немедленно принять Риваксан для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 30 мг. Для этого можно принять одновременно 2 таблетки Риваксана в дозе 15 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием лекарственного препарата в дозе 15 мг 2 раза в сутки соответствии с рекомендованным режимом.

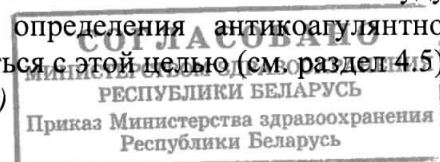
Если прием очередной дозы пропущен при приеме дозы 20 мг, пациент должен немедленно принять Риваксан для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 20 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 20 мг один раз в сутки в соответствии с рекомендованным режимом.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Риваксан

С целью профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов при $MHO \leq 3,0$ лечение АВК следует прекратить и начать лечение Риваксаном.

У пациентов с целью лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактики повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии (ЛА) при $MHO < 2,5$ лечение АВК следует прекратить и начать лечение Риваксаном.

При переходе пациентов с АВК на Риваксан, после приема Риваксана значения MHO будут ошибочно завышенными. MHO не подходит для определения антикоагулянтной активности Риваксана, и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5).

Переход с Риваксана на антагонисты витамина К (АВК)

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

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

После прекращения применения Риваксана достоверное определение МНО можно проводить через 24 часа после приема последней дозы лекарственного препарата (см. разделы 4.5 и 5.2).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Риваксан

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

Переход с Риваксана на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Ограниченные клинические данные, полученные на пациентах с тяжелым нарушением функции почек (КК 15-29 мл/мин), указывают на то, что концентрация ривароксабана в плазме крови в данной популяции пациентов значительно повышена. Поэтому у таких пациентов ривароксабан необходимо использовать с осторожностью. Применение препарата не рекомендовано у пациентов с КК <15 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

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

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

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

Коррекции дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек легкой (КК 50-80 мл/мин) степени тяжести (см. раздел 5.2).

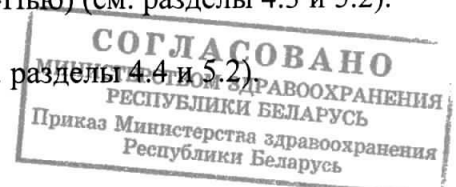
Пациенты с нарушениями функции печени

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по классификации Чайльд-Пью) (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Масса тела



Коррекции дозы в зависимости от массы тела не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пол

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

Детский возраст

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

Кардиоверсия

Лечение с помощью ривароксабана можно начать или продолжить у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. В случае проведения кардиоверсии, сопровождаемой чреспищеводной эхокардиографией (ЧП-ЭхоКГ), для пациентов, ранее не получавших антикоагулянтную терапию, лечение ривароксабаном следует начать не менее чем за 4 часа до кардиоверсии для обеспечения должного антикоагуляционного эффекта (см. разделы 5.1 и 5.2). До начала проведения кардиоверсии для каждого пациента должно быть получено подтверждение о том, что он принял Риваксан по предписанию. Решение о начале и продолжении лечения должно приниматься с учетом утвержденных протоколов лечения антикоагулянтами у пациентов, подвергающихся кардиоверсии.

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 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 перорального применения.

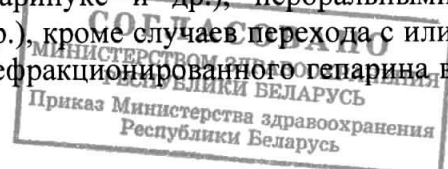
Таблетки дозировкой 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. раздел 5.2).

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

Раздробленную таблетку Риваксана можно вводить через желудочный зонд. Перед применением Риваксана следует подтвердить размещение зонда в желудке. Раздробленную таблетку следует вводить вместе с небольшим количеством воды через желудочный зонд, после чего его необходимо промыть водой (см. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного препарата;
- Активное клинически значимое кровотечение;
- Патологическое изменение или состояние, связанное с повышенным риском массивного кровотечения. Таковые могут включать имеющуюся или недавно перенесенную желудочно-кишечную язву, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга;
- Сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2) или при применении нефракционированного гепарина в



дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;

- Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, которая обуславливает клинически релевантный риск кровотечения;
- Беременность и период кормления грудью.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Риск кровотечения

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

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

У определенных категорий пациентов, как указано ниже, наблюдается повышенный риск развития кровотечений. Эти пациенты должны быть тщательно проверены на наличие признаков и симптомов осложнений кровотечения и анемии после начала лечения (см. раздел 4.8). У пациентов, получающих ривароксабан для профилактики ВТЭ после плановой операции по замене тазобедренного или коленного сустава, это может быть сделано путем регулярного физического обследования пациентов, тщательного наблюдения за хирургическим дренированием раны и периодического определения уровня гемоглобина. Любое необъяснимое снижение гемоглобина или артериального давления должно приводить к поиску источника кровотечения.

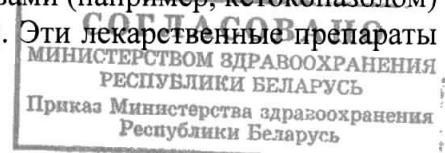
Несмотря на то, что при лечении ривароксабаном регулярный контроль за действием лекарственного препарата не требуется, определение уровня ривароксабана с помощью откалиброванного количественного анализа анти-фактор Ха может оказаться полезным в исключительных ситуациях, когда информация об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинических решений, например, при передозировке и неотложном хирургическом вмешательстве (см. разделы 5.1 и 5.2).

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышена (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Ривароксабан должен использоваться с осторожностью у пациентов с КК 15-29 мл/мин. Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов с КК < 15 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2). Ривароксабан следует с осторожностью применять у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-49 мл/мин), получающих сопутствующую терапию, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме (см. раздел 4.5).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми средствами (например, кетоконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты



являются сильными ингибиторами СYP3A4 и P-гликопротеина. Таким образом, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно принимает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или СИОЗС и СИОЗСН. У пациентов с риском развития язвенного заболевания в желудочно-кишечном тракте можно использовать соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5).

Прочие факторы риска развития кровотечения

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

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

Пациенты с искусственными клапанами сердца

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

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесшие ЧКВ с размещением стента

Клинические данные доступны из интервенционного исследования, основной целью которого является оценка безопасности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ с установкой стента. Данные об эффективности в этой популяции ограничены (см. разделы 4.2 и 5.1). Данные о таких пациентах с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) отсутствуют.

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

Ривароксабан 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.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При проведении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции, для пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоемболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к продолжительному или постоянному параличу. Риск развития данных явлений может быть повышен в случае послеоперационного использования постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующего применения лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Риск также может быть увеличен при травматической или многократной



эпидуральной либо спинальной пункции. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением с целью выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). В случае если отмечено неврологическое нарушение, следует незамедлительно провести постановку диагноза и начать лечение. Перед проведением нейроаксиального вмешательства врач должен оценить потенциальную выгоду с учетом риска для пациентов, получающих антикоагулянты, или для пациентов, которым предполагается назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза. Клинический опыт применения ривароксабана в дозе 15 мг и 20 мг в таких ситуациях отсутствует.

Для снижения потенциального риска развития кровотечения, связанного с одновременным применением ривароксабана и проведением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое (см. раздел 5.2). Однако точное время для достижения достаточного уровня антикоагулянтного эффекта для каждого пациента неизвестно.

Для удаления эпидурального катетера с учетом основных фармакокинетических характеристик после последнего приема ривароксабана должно пройти время равное по крайней мере 2-кратному времени полувыведения, т.е. не менее 18 часов для молодых пациентов и 26 часов для пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.2).

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

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

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

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием ривароксабана следует прекратить, по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании клинической оценки, проведенной врачом. Если процедуру нельзя отложить, необходимо провести оценку повышенного риска кровотечения с учетом неотложности вмешательства.

Прием ривароксабана следует возобновить как можно раньше после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если по оценке лечащего врача позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

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

Дерматологические реакции

О развитии серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, сообщалось во время постмаркетингового наблюдения в связи с применением ривароксабана (см. раздел 4.8). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску этих реакций в начале курса лечения: начало реакции возникает в большинстве случаев в течение первых недель лечения. Следует прекратить применение ривароксабана при первом появлении серьезной кожной сыпи (например, распространяющейся, интенсивной и/или с образованием волдырей) или любых других признаков гиперчувствительности в сочетании с поражениями слизистой оболочки.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

положительными результатами тестов антифосфолипидного синдрома (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину-1).

Пациенты со злокачественным заболеванием

Пациенты со злокачественным заболеванием могут одновременно подвергаться более высокому риску кровотечения и тромбоза. Индивидуальную пользу антитромботического лечения следует сопоставить с риском кровотечения у пациентов с активным раком в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания.

Опухоли, расположенные в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, были связаны с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном. У пациентов со злокачественными новообразованиями с высоким риском кровотечения применение ривароксабана противопоказано (см. раздел 4.3).

Специальная информация по вспомогательным веществам

Лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, синдромом недостаточности лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать Риваксан.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

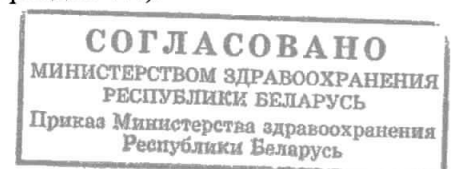
Ингибиторы СYP3A4 и P-гликопротеина

Одновременное применение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг один раз в день) или ритонавиром (600 мг дважды в день) приводило к 2,6 / 2,5-кратному увеличению средней равновесной AUC и 1,7 / 1,6-кратному увеличению средней C_{max} ривароксабана, со значительным усилением фармакодинамических эффектов, что может приводить к повышению риска кровотечения. Поэтому применение ривароксабана не рекомендовано у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми средствами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти лекарственные препараты являются мощными ингибиторами СYP3A4 и одновременно P-гликопротеина (P-gp) (см. раздел 4.4). Активные вещества, угнетающие только один из путей элиминации ривароксабана, опосредованный или СYP3A4, или P-gp, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрации ривароксабана в плазме крови. Например, кларитромицин (500 мг дважды в день), который считается мощным ингибитором СYP3A4 и умеренным ингибитором P-gp, приводил к 1,5-кратному увеличению среднего значения AUC ривароксабана и 1,4-кратному увеличению его C_{max} . Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое. (Для пациентов с нарушением функции почек: см. раздел 4.4).

Эритромицин (500 мг три раза в день), который умеренно ингибирует СYP3A4 и P-gp, приводил к 1,8-кратному увеличению среднего значения AUC и C_{max} ривароксабана. Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое.

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести при применении эритромицина (500 мг три раза в день) отмечали 1,8-кратное увеличение среднего значения AUC и 1,6-кратное увеличение C_{max} ривароксабана по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с умеренным нарушением функции почек на фоне приема эритромицина наблюдали увеличение среднего значения AUC ривароксабана в 2 раза и повышение C_{max} ривароксабана в 1,6 раза по сравнению с пациентами без нарушений функции почек. Влияние эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг один раз в день), который считается умеренным ингибитором СYP3A4, приводил к 1,4-кратному увеличению среднего значения AUC ривароксабана и 1,3-кратному увеличению средней C_{max} . Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое. (Для пациентов с нарушением функции почек: см. раздел 4.4).



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

Антикоагулянты

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

Учитывая повышенный риск кровотечений, следует соблюдать осторожность пациентам, которые одновременно получают другие антикоагулянты (см. разделы 4.3 и 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) / ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

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

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

Необходимо соблюдать осторожность пациентам, которые одновременно получают НПВП (в том числе ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку эти лекарственные препараты обычно повышают риск развития кровотечений (см. раздел 4.4).

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

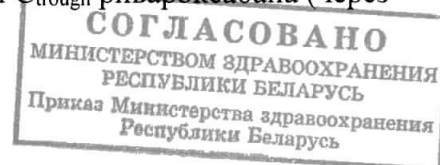
Как и в случае других антикоагулянтов, может существовать вероятность того, что у пациентов существует повышенный риск развития кровотечения в случае одновременного использования с СИОЗС или СИОЗСН из-за воздействия на тромбоциты. При одновременном использовании в клинической программе ривароксабана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

Варфарин

При переводе пациентов с варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) ПВ/МНО (Неопластин) увеличивалось больше, чем при простой суммации эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

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

Если необходимо исследовать фармакодинамические эффекты варфарина во время переходного периода, можно использовать значение МНО при ^{Strough} ривароксабана (через



24 часа после приема предыдущей дозы ривароксабана), так как в данный момент времени ривароксабан оказывает минимальное влияние на этот показатель.

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

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

Другие виды сопутствующей терапии

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

Влияние на лабораторные показатели

Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, Нер-тест) в связи со своим механизмом действия (см. раздел 5.1).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма. Вследствие потенциальной репродуктивной токсичности, возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

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

Кормление грудью

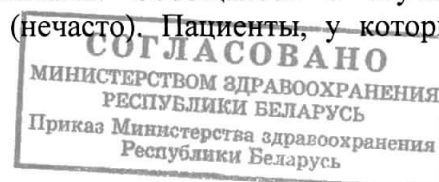
Данные о безопасности и эффективности применения ривароксабана для лечения женщин в период лактации отсутствуют. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан противопоказан к применению в период кормления грудью (см. раздел 4.3). Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении 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.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Ривароксабан обладает минимальным влиянием на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Сообщалось о случаях головокружения (часто) или обморочного состояния (нечасто). Пациенты, у которых



возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивали в тринадцати исследованиях III фазы с участием 53 103 пациентов, получавших ривароксабан. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями у пациентов, получающих ривароксабан, являлись кровотечения (см. разделы 4.4 и «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже). Наиболее часто сообщаемыми кровотечениями (>4 %) являлись носовое кровотечение (4,5 %) и кровотечение из желудочно-кишечного тракта (3,8 %).

Перечень нежелательных реакций

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

Таблица 1: 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 крови 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				

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Артериальная гипотензия, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Эпистаксис (носовое кровотечение), кровохаркание				
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор ^А , диарея, рвота ^А .	Сухость во рту			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение уровня трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение уровней билирубина, щелочной фосфатазы ^А , гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) ^А в крови	Желтуха, повышение уровня конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него), холестаза, 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,	

ДРЕСС-ОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

			синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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 креатинина, повышение концентрации мочевины)				Почечная недостаточность / острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для развития гипоперфузии
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка (повышение температуры) ^A , периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Местный отек ^A		
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышенный уровень ЛДГ ^A , повышенный уровень липазы ^A , повышенный уровень амилазы ^A			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны ^A		Сосудистая псевдоаневризма ^C		

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

А: регистрировались при профилактике венозной тромбоземболии (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).

* 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 перечень побочных реакций.

Описание отдельных побочных реакций

В связи с фармакологическим механизмом действия ривароксабана его применение может быть связано с повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любой ткани или органа, что может привести к постгемморагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) будут различаться в зависимости от местоположения и степени или масштаба кровотечения и/или анемии (см. «Лечение кровотечений» в разделе 4.9). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых (т.е. носовое кровотечение, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечения из мочеполовых путей) и анемия наблюдались чаще при длительной терапии ривароксабаном, по сравнению с терапией антагонистом витамина К. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, считаются уместными лабораторные исследования гемоглобина/гематокрита. Риск кровотечений может быть повышен в определенных группах пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или сопутствующим лечением, влияющим на гемостаз (см. «Геморрагический риск» в разделе 4.4). Возможно усиление и/или увеличение продолжительности менструального кровотечения. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью или необъяснимым отеком, диспноэ и необъяснимым шоком. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдались симптомы ишемии сердца, такие как боль в груди или стенокардия.

При применении ривароксабана отмечались известные осложнения тяжелого кровотечения, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Соответственно, возможность кровотечения следует учитывать при оценке состояния у любого пациента, использующего антикоагулянты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

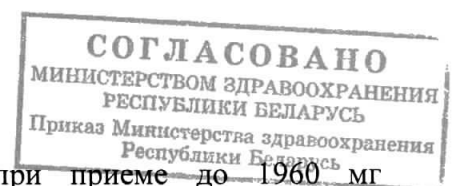
Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29.

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

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме до 1960 мг ривароксабана. В случае передозировки следует внимательно наблюдать за пациентом для



выявления кровотечений или других нежелательных реакций (см. подраздел «Лечение кровотечений»). 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.

Существует специфический реверсивный агент (андексанет альфа), противодействующий фармакодинамическому эффекту ривароксабана (см. общую характеристику препарата андексанет альфа).

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

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием Риваксана следует отложить или при необходимости отменить лечение данным лекарственным препаратом. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 часов. Лечение должно быть индивидуальным, в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

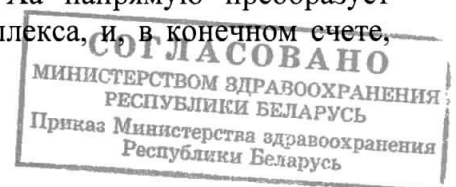
Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ В01АF01

Механизм действия

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

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



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

Фармакодинамические эффекты

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

В клиническом фармакологическом исследовании реверсии фармакодинамики ривароксабана среди здоровых взрослых субъектов ($n=22$), оценивались эффекты единичных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса (КПК), 3-факторного КПК (Факторы II, IX и X) и 4-факторного КПК (Факторы II, VII, IX и X). 3-факторный КПК снизил средние ПВ значения Neoplastin® приблизительно на 1,0 секунду в течение 30 минут, по сравнению с приблизительно 3,5 секундами, наблюдаемыми в случае 4-факторного КПК. Для сравнения, 3-факторный КПК оказал более значительное и более быстрое общее воздействие на обращение изменений в эндогенной генерации тромбина, чем 4-факторный КПК (см. раздел 4.9).

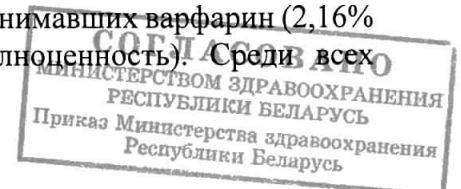
Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Ривароксабан также влияет на активность анти-фактора Ха, однако стандарты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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика инсульта и системной эмболии

Клиническая программа для ривароксабана была разработана для демонстрации его эффективности в профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. В двойном слепом исследовании ROCKET AF 14264 пациентам был назначен ривароксабан по 20 мг один раз в день (15 мг один раз в день у пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин) или варфарином, титрованным до целевого значения МНО 2,5 (терапевтический диапазон от 2,0 до 3,0). Среднее время лечения составляло 19 месяцев, а общая продолжительность лечения - до 41 месяца. 34,9% пациентов лечились ацетилсалициловой кислотой, а 11,4% - антиаритмическим препаратом III класса, в том числе амиодароном. Ривароксабан не уступал варфарину по первичной конечной точке инсульта и системной эмболии, не связанной с ЦНС. В популяции по протоколу лечения инсульт или системная эмболия имели место у 188 пациентов, принимавших ривароксабан (1,71% в год) и у 241 пациента, принимавших варфарин (2,16% в год) (ЧСС 0,79; 95% ДИ, 0,66-0,96; $P < 0,001$ за неполноценность). Среди всех



27905-2020

рандомизированных исследований, проанализированных по данным пациентов, включённых в исследование, первичные события произошли у 269 пациентов на ривароксабана (2,12% в год) и у 306 пациентов на варфарине (2,42% в год) (ЧСС 0,88; 95% ДИ, 0,74 - 1,03; $P < 0,001$ на отсутствие доказательства более высокой эффективности контрольного метода над изучаемым методом; $P = 0,117$ на доказательство более высокой эффективности). Результаты для вторичных конечных точек, протестированные в иерархическом порядке в анализе данных пациентов, показаны в таблице 2.

Среди пациентов варфариновой группы значения МНО находились в терапевтическом диапазоне (от 2,0 до 3,0) в среднем 55% времени (медиана - 58%; межквартильный диапазон - от 43 до 71). Влияние ривароксабана не различалось на уровне центрального ПТТ (время в целевом интервале МНО от 2,0 до 3,0) в квартилях одинакового размера ($P = 0,74$ для взаимодействия). В пределах самого высокого квартиля по данным центра отношение риска (ОР) для ривароксабана по сравнению с варфарином составляло 0,74 (95% ДИ, 0,49 - 1,12).

Показатели заболеваемости для основного результата безопасности (основные и несущественные клинически значимые кровотечения) были одинаковыми для обеих групп лечения (см. Таблицу 3).

Таблица 2. Эффективность в клиническом исследовании III фазы ROCKET AF

Популяция исследованных	Анализ «по намерению лечить» (ИТТ) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий		
	Ривароксабан 20 мг раз в день (15 мг раз в день 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 риска (95% ДИ) значение р, тест на превосходство
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, смерть вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркт миокарда	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
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)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

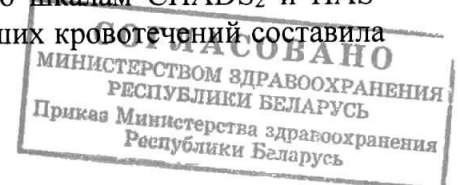
Таблица 3. Безопасность в клиническом исследовании III фазы ROCKET A

Популяция исследованных	Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий ^{а)}		
	Ривароксабан 20 мг 1 раз в день (15 мг раз в день 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 риска (95% ДИ) значение р
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
Снижение 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 оценки безопасности, получавшая лечение

* 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 внутримозговые кровоизлияния с частотой 0,4 на 100 пациенто-лет. Инсульт или системная эмболия вне ЦНС регистрировалась с частотой 0,8 на 100 пациентов-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 1504 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ранее не получавших пероральной 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 трехнедельной 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 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 2124 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 день (10 мг один раз в день у пациентов с клиренсом креатинина 30 - 49 мл/мин) плюс ингибитор P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Группа 2 принимала ривароксабан 2,5 мг два раза в день плюс ДААТ (двойная антиагрегантная терапия, т.е. клопидогрель 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 день 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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 тромбозмболических явлений) в изученной популяции ограничены.

Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Клиническая программа исследований ривароксабана была разработана для демонстрации его эффективности в начальном и продолжительном лечении острой формы ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов.

Более 12 800 пациентов были изучены в четырех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях III фазы (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice), и дополнительно был проведен предварительно определенный объединенный анализ исследований Einstein DVT и Einstein PE. Общая длительность комбинированного лечения во всех исследованиях составляла до 21 месяца.

В исследование Einstein DVT включалось 3 449 пациентов с острым ТГВ с целью лечения ТГВ и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА (пациенты, у которых проявлялись симптомы ТЭЛА были исключены из данного исследования). Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

В течение первых 3 недель лечения острой формы ТГВ, 15 мг ривароксабана назначали два раза в сутки. За этим следовало применение 20 мг ривароксабана 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 лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинического заключения исследователя.

Для первоначального лечения острой формы ТЭЛА, 15 мг ривароксабана назначали 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 разные режимы ривароксабана сравнивали со стандартной последовательной терапией эноксапарином, как минимум 5 дней, в комбинации с антагонистом витамина К до тех пор, пока ПВ/МНО не входило 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 тромбозмболии 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 в дозе 20 мг один раз в сутки или 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).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 4) было продемонстрировано, что ривароксабан не уступает эноксапарину/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 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 ($P=0,932$ для взаимодействия). В пределах самого верхнего терциле от центра отношение рисков при применении ривароксабана в сравнении с варфарином составило 0,69 (95% доверительный интервал: 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 4. Результаты изучения эффективности и безопасности в клиническом исследовании III фазы Einstein DVT

Исследуемая популяция	3 449 пациентов с симптомным острым тромбозом глубоких вен	
Лечение, дозировка и продолжительность	Ривароксабан ^а 3, 6 или 12 месяцев N=1,731	Эноксапарин/АВК ^б 3, 6 или 12 месяцев N=1,718
Симптомный рецидивирующий ВТЭ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Симптомная рецидивирующая ТЭЛА	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Симптомный рецидивирующий ТГВ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Симптомная ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1%)	0
Фатальная ТЭЛА/смерть, причиной которой, возможно, является ТЭЛА	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Большие или небольшие клинически значимые кровотечения	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Случаи больших кровотечений	14 (0,8%)	20 (1,2%)

а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки

б) Эноксапарин в течение не менее 5 дней с частичным одновременным приемом АВК

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность с заданным ОР 2,0); ОР: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (для гипотезы превосходства)

В исследовании Einstein PE (см. табл. 5) показано, что ривароксабан не уступает эноксапарину/АВК по первичному показателю эффективности ($p=0,0026$ (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)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 эноксапарином/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 самом верхнем терциле от центра отношение рисков применения ривароксабана по сравнению с варфарином составило 0,642 (95 % доверительный интервал: 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% (249/2412)), чем в группе приема эноксапарина/АВК (11,4% (274/2405)). Частота событий вторичных конечных точек безопасности (большие кровотечения) была статистически значимо ниже в группе приема ривароксабана (1,1% (26/2412)), чем в группе приема эноксапарина/АВК (2,2% (52/2405)), ОР 0,493; 95 % ДИ 0,308–0,789.

Таблица 5. Эффективность и безопасность в клиническом исследовании III фазы Einstein PE

Исследуемая популяция	4 832 пациента с острой симптомной ТЭЛА	
Лечение, дозировка и продолжительность	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N=2,419	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N=2,413
Симптомный рецидивирующий ВТЭ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптомная рецидивирующая ТЭЛА	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптомный рецидивирующий ТГВ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптомная ТЭЛА и ТГВ	0	2 (<0,1%)
Фатальная ТЭЛА/смерть, причиной которой, возможно, является ТЭЛА	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Большие или небольшие клинически значимые кровотечения	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Случаи больших кровотечений	26 (1,1%)	52 (2,2%)

а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки

б) Эноксапарин в течение не менее 5 дней с наложением терапии и дальнейшим переходом на АВК

* $p < 0,0001$ (не ниже предварительно заданного ОР 2,0); ОР: 1,123 (0,749 - 1,684)

Был проведен предварительно заданный сводный анализ результатов исследований Einstein DVT и PE (см. Таблицу 6).

Таблица 6. Эффективность и безопасность в сводном анализе клинических исследований III фазы Einstein DVT и Einstein PE

Исследуемая популяция	8 281 пациента с острым симптомным ТГВ и ТЭЛА	
Лечение, дозировка и продолжительность	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N=4,150	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N=4,131

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Симптомный рецидивирующий ВТЭ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптомная рецидивирующая ТЭЛА	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптомный рецидивирующий ТГВ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптомная ТЭЛА и ТГВ	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Фатальная ТЭЛА/смерть, причиной которой, возможно, является ТЭЛА	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Большие или небольшие клинически значимые кровотечения	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Случаи больших кровотечений	40 (1,0%)	72 1,7%)

а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки

б) Эноксапарин в течение не менее 5 дней с наложением терапии и дальнейшим переходом на АВК

* $p < 0,0001$ (не ниже предварительно заданного ОР 1,75); ОР: 0,886 (0,661 - 1,186)

В результате сводного анализа заранее заданная чистая клиническая польза (первичная конечная точка эффективности плюс случаи больших кровотечений) была в пользу ривароксабана с отношением рисков 0,771 ((95 % доверительный интервал: 0,614–0,967), номинальное значение $p=0,0244$).

В исследовании Einstein Extension (см. Таблицу 7) ривароксабан превосходил 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.

Таблица 7. Эффективность и безопасность в клиническом исследовании III фазы Einstein Extension

Исследуемая популяция	1 197 продолжили лечение для профилактики рецидивов венозной тромбоземболии	
	Ривароксабан ^{а)} 6 или 12 месяцев N=602	Плацебо 6 или 12 месяцев N=594
Симптомный рецидивирующий ВТЭ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Симптомная рецидивирующая ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2%)
Симптомный рецидивирующий ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Фатальная ТЭЛА/смерть, причиной, которой, возможно, является ТЭЛА	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Случаи больших кровотечений	4 (0,7 %)	0 (0,0%)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Трикас Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Небольшие клинически значимые кровотечения	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)
--	---------------	--------------

а) Ривароксабан 20 мг один раз в сутки

* $p < 0,0001$ (для тестирования гипотезы превосходства), ОР: 0,185 (0,087 – 0,393)

В исследовании Einstein Choice (см. Таблицу 8) ривароксабан в дозе 20 мг и 10 мг превосходил 100 мг АСК по первичным конечным точкам эффективности. Частота событий основной конечной точки безопасности (большие кровотечения) были сопоставимыми у пациентов, получавших ривароксабан по 20 мг и 10 мг один раз в сутки, и у пациентов, принимавших 100 мг АСК.

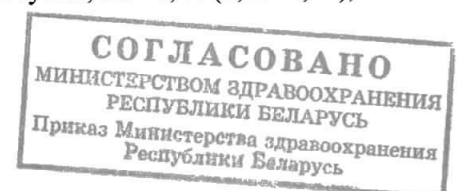
Таблица 8. Эффективность и безопасность в клиническом исследовании III фазы Einstein Choice

Исследуемая популяция	3 396 продолжили профилактику рецидивов венозной тромбоземболии		
	Ривароксабан 20 мг 1 р/сутки N=1,107	Ривароксабан 10 мг 1 р/сутки N=1,127	АСК 100 мг 1 р/сутки N=1,131
Средняя продолжительность лечения (межквартильный интервал)	349 [189-362] дней	353 [190-362] дня	350 [186-362] дней
Симптомный рецидивирующий ВТЭ	17 (1,5%) *	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптомная рецидивирующая ТЭЛА	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптомный рецидивирующий ТГВ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Фатальная ТЭЛА/смерть, причиной которой, возможно, является ТЭЛА	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптомный рецидивирующий ВТЭ, инфаркт миокарда, инсульт, системная эмболия за пределами ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Случаи больших кровотечений	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Небольшое клинически значимое кровотечение	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Симптомный рецидивирующий ВТЭ или большое кровотечение (чистая клиническая польза)	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 (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 (0,14–0,47)

+ Ривароксабан 20 мг 1 р/сутки по сравнению с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР=0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (номинальный)



++ Ривароксабан 10 мг 1 р/сутки по сравнению с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР=0,32 (0,18–0,55), $p=0,0001$ (номинальный)

В дополнение к программе исследования III фазы EINSTEIN также проводилось проспективное неинтервенционное открытое когортное исследование (XALIA) с оценкой основных конечных точек, включая рецидивы ВТЭ, большие кровотечения и смерть. 5 142 пациента с острым ТГВ приняли участие в исследовании для изучения долговременной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагуляционной терапией в условиях реальной клинической практики. Частота больших кровотечений, рецидивов ВТЭ и смерти от всех причин в группе приема ривароксабана составляла 0,7 %, 1,4 % и 0,5 %, соответственно. Были существенные различия в исходных характеристиках пациентов, включая разницу в возрасте, наличие/отсутствие онкологических заболеваний и нарушения функции почек. Для устранения систематических различий между сравниваемыми группами использовался метод псевдорандомизации (propensity score matching), но несмотря на это остаточное влияние вмешивающихся переменных (конфаундеров) могло повлиять на результаты. Скорректированные отношения рисков терапии ривароксабаном в сравнении со стандартной терапией по по большим кровотечениям, рецидивам ВТЭ и смертности от всех причин составили 0,77 (95 % Доверительный интервал 0,40–1,50), 0,91 (95 % доверительный интервал 0,54–1,54) и 0,51 (95 % доверительный интервал 0,24–1,07), соответственно.

Полученные результаты в реальной клинической практике соответствуют установленному профилю безопасности при данных показаниях.

Пациенты с высоким риском антифосфолипидного синдрома при наличии трех положительных результатов тестов

В рандомизированном, открытом, многоцентровом клиническом исследовании, с ослеплением, у пациентов с тромбозом в анамнезе, диагностированным антифосфолипидным синдромом и с высоким риском тромбоэмболических осложнений (три положительных результата теста на антифосфолипидный синдром: 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 тромбоэмболических осложнений. Большое кровотечение произошло у четырех пациентов (7%) в группе ривароксабана и у двух пациентов (3%) в группе варфарина.

Пациенты детского возраста

Европейское агентство по контролю лекарственных препаратов отсрочило обязательство на предоставление результатов исследований лечения тромбоэмболических событий лекарственными препаратами, содержащими ривароксабан, в одной и более подгруппах пациентов детского возраста.

Европейское агентство по контролю за лекарственными средствами отменило обязательство на предоставление результатов исследований профилактики тромбоэмболических событий лекарственными препаратами, содержащими ривароксабан, у всех групп пациентов детского возраста (см. раздел 4.2 для получения информации о применении у пациентов детского возраста).



5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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

Вследствие снижения степени абсорбции биодоступность ривароксабана составляет 66% при приеме натощак таблетки дозировкой 20 мг. При приеме таблеток ривароксабана дозировкой 20 мг вместе с пищей наблюдается повышение среднего показателя AUC на 39% в сравнении с показателем, отмеченным при приеме натощак, что указывает на почти полную абсорбцию и высокую биодоступность при приеме внутрь. Ривароксабан в дозе 15 и 20 мг следует принимать вместе с приемом пищи (см. раздел 4.2).

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

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

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

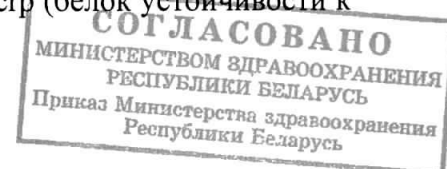
Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

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

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



Неизменный ривароксабан является наиболее важным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы терминальный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов - у пожилых пациентов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол

У мужчин и женщин клинически релевантные различия фармакокинетики не обнаружены.

Пожилкой возраст

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

Масса тела

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

Этнические различия

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

Печеночная недостаточность

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

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

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

Почечная недостаточность

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

почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза, по сравнению со здоровыми добровольцами; при соответствующем увеличении ПВ в 1,3, 2,2 и 2,4 раза. Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК <15 мл/мин отсутствуют. В связи со значительным связыванием с белками плазмы считается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа.

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

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 между фармакокинетикой и фармакодинамикой

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

Детский возраст

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

5.3 Доклинические данные по безопасности

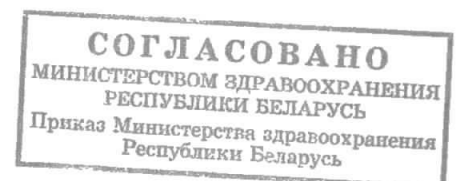
Доклинические данные не демонстрируют особую опасность для человека с учетом результатов традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности однократной дозы, фототоксичности, генотоксичности, возможной канцерогенности и репродуктивной токсичности.

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 мужских и женских особей 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/ прогрессирующее 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



Состав ядра таблетки: микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, натрия стеарила фумарат, лактозы моногидрат.

состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза, макрогол 4000, калия алюминия силикат (E555), железа оксид красный (E172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

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

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,

тел./факс 8(017) 268-63-64

Электронная почта: info@academpharm.by

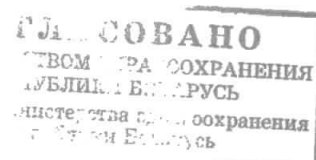
8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

20/03/3002

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 09.03.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА



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.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Риваксан, 10 мг, таблетки, покрытые оболочкой

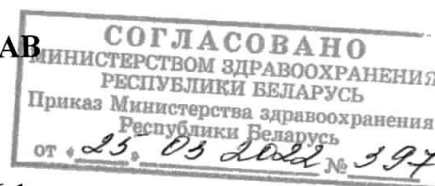
2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

активное вещество - ривароксабан –10 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 31,5 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой коричневого цвета с перламутровым блеском.

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

- профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава;
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), и профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

4.2 Режим дозирования и способ применения***Режим дозирования******Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ)***

Продолжительность терапии зависит от типа крупной ортопедической операции.

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

Продолжительность лечения:

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

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

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

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

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

Кратковременную терапию (минимум 3 месяца) следует рассмотреть у пациентов с ТГВ и ТЭЛА, спровоцированными большими транзиторными факторами риска (например,

27905-2020

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 Риваксаном в профилактической дозе 10 мг один раз в сутки, следует рассмотреть прием дозы препарата Риваксан 20 мг один раз в сутки.

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

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

Прием пропущенных таблеток

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

В случае пропуска дозы при приеме препарата 1 раз в сутки пациенту следует немедленно принять Риваксан и на следующий день продолжить лечение приемом 1 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 Риваксан

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

При переходе пациентов с АВК на Риваксан, после приема Риваксана значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Риваксана, и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел 4.5).

Переход с Риваксана на антагонисты витамина К (АВК)

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

При переходе с Риваксана на АВК, следует одновременно принимать АВК до тех пор, пока МНО не достигнет показателя >2,0. В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную дозу АВК с последующим назначением дозы АВК в зависимости от результатов определения показателя МНО. Во время приема Риваксана и

АВК, показатель МНО следует определять не ранее чем через 24 часа после приема предыдущей дозы, но до начала приема следующей дозы Риваксана. После прекращения применения Риваксана достоверное определение МНО можно проводить через 24 часа после приема последней дозы лекарственного препарата (см. разделы 4.5 и 5.2).

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Риваксан

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

Переход с Риваксана на парентеральные антикоагулянты

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Ограниченные клинические данные, полученные на пациентах с тяжелым нарушением функции почек (КК-15-29 мл/мин), указывают на то, что концентрация ривароксабана в плазме крови в данной популяции пациентов значительно повышена. Поэтому у таких пациентов ривароксабан необходимо использовать с осторожностью. Применение препарата не рекомендовано у пациентов с КК <15 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

- Для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов с плановым протезированием тазобедренного или коленного сустава не требуется коррекция дозы Риваксана у пациентов с легким нарушением функции почек с клиренсом креатинина 50-80 мл/мин или умеренным нарушением функции почек с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин (см. раздел 5.2).

- Для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА не требуется коррекция дозы Риваксана у пациентов с легким нарушением функции почек с клиренсом креатинина 50-80 мл/мин (см. раздел 5.2).

При умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) 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).

При рекомендованной ежедневной дозе препарата 10 мг 1 раз в сутки не требуется коррекция дозы Риваксана.

Пациенты с нарушениями функции печени

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по классификации Чайльд-Пью) (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

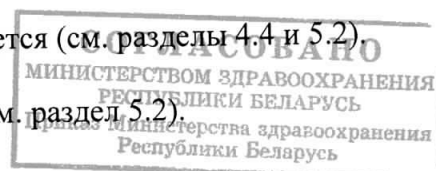
Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Масса тела

Коррекции дозы в зависимости от массы тела не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пол

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



Детский возраст

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

Способ применения

Для перорального применения.

Таблетки дозировкой 10 мг можно принимать независимо от приема пищи.

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

Раздробленную таблетку Риваксана можно вводить через желудочный зонд. Перед применением Риваксана следует подтвердить размещение зонда в желудке. Раздробленную таблетку следует вводить вместе с небольшим количеством воды через желудочный зонд, после чего его необходимо промыть водой (см. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного препарата;
- Активное клинически значимое кровотечение;
- Патологическое изменение или состояние, связанное с повышенным риском массивного кровотечения. Такие могут включать имеющуюся или недавно перенесенную желудочно-кишечную язву, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга;
- Сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел 4.2) или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- Заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, которая обуславливает клинически релевантный риск кровотечения;
- Беременность и период кормления грудью.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Риск кровотечения

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

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

лабораторные исследования гемоглобина/гематокрита для выявления скрытого кровотечения.

У определенных категорий пациентов, как указано ниже, наблюдается повышенный риск развития кровотечений. Эти пациенты должны быть тщательно проверены на наличие признаков и симптомов осложнений кровотечения и анемии после начала лечения (см. раздел 4.8). У пациентов, получающих ривароксабан для профилактики ВТЭ после плановой операции по замене тазобедренного или коленного сустава, это может быть сделано путем регулярного физического обследования пациентов, тщательного наблюдения за хирургическим дренированием раны и периодического определения уровня гемоглобина. Любое необъяснимое снижение гемоглобина или артериального давления должно приводить к поиску источника кровотечения.

Несмотря на то, что при лечении ривароксабаном регулярный контроль за действием лекарственного препарата не требуется, определение уровня ривароксабана с помощью откалиброванного количественного анализа анти-фактор Ха может оказаться полезным в исключительных ситуациях, когда информация об экспозиции ривароксабана может помочь в принятии клинических решений, например, при передозировке и неотложном хирургическом вмешательстве (см. разделы 5.1 и 5.2).

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек ($КК < 30$ мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышена (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Ривароксабан должен использоваться с осторожностью у пациентов с $КК 15-29$ мл/мин. Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов с $КК < 15$ мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2). Ривароксабан следует с осторожностью применять у пациентов с умеренным нарушением функции почек ($КК 30-49$ мл/мин), получающих сопутствующую терапию, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме (см. раздел 4.5).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно принимает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и ингибиторы агрегации тромбоцитов или СИОЗС и СИОЗСН. У пациентов с риском развития язвенного заболевания в желудочно-кишечном тракте можно использовать соответствующее профилактическое лечение (см. раздел 4.5).

Прочие факторы риска развития кровотечения

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

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27905-2020

Пациенты с искусственными клапанами сердца

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

Оперативное вмешательство при переломе бедра

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

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, которым требуется тромболитическая или легочная эмболизация

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

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

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

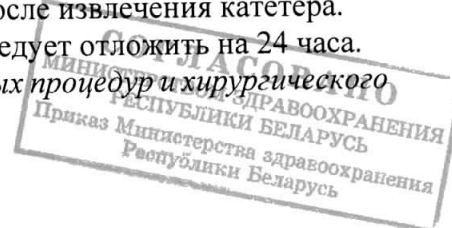
Для снижения потенциального риска развития кровотечения, связанного с одновременным применением ривароксабана и проведением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда противосвертывающее действие ривароксабана оценивается как низкое (см. раздел 5.2). Однако точное время для достижения достаточного уровня антикоагулянтного эффекта для каждого пациента неизвестно.

Для удаления эпидурального катетера с учетом основных фармакокинетических характеристик после последнего приема ривароксабана должно пройти время равное по крайней мере 2-кратному времени полувыведения, т.е. не менее 18 часов для молодых пациентов и 26 часов для пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.2).

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

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

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



Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием ривароксабана следует прекратить, по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании клинической оценки, проведенной врачом. Если процедуру нельзя отложить, необходимо провести оценку повышенного риска кровотечения с учетом неотложности вмешательства.

Прием ривароксабана следует возобновить как можно раньше после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если по оценке лечащего врача позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

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

Дерматологические реакции

О развитии серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром, сообщалось во время постмаркетингового наблюдения в связи с применением ривароксабана (см. раздел 4.8). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску этих реакций в начале курса лечения: начало реакции возникает в большинстве случаев в течение первых недель лечения. Следует прекратить применение ривароксабана при первом появлении серьезной кожной сыпи (например, распространяющейся, интенсивной и/или с образованием волдырей) или любых других признаков гиперчувствительности в сочетании с поражениями слизистой оболочки.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

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

Пациенты со злокачественным заболеванием

Пациенты со злокачественным заболеванием могут одновременно подвергаться более высокому риску кровотечения и тромбоза. Индивидуальную пользу антитромботического лечения следует сопоставить с риском кровотечения у пациентов с активным раком в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Опухоли, расположенные в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, были связаны с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном. У пациентов со злокачественными новообразованиями с высоким риском кровотечения применение ривароксабана противопоказано (см. раздел 4.3).

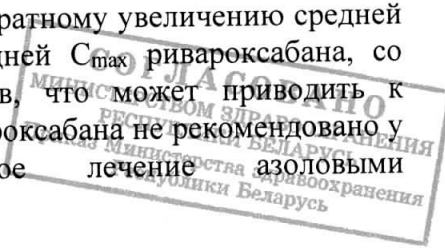
Специальная информация по вспомогательным веществам

Лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, синдромом недостаточности лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать Риваксан.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Одновременное применение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг один раз в день) или ритонавиром (600 мг дважды в день) приводило к 2,6 / 2,5-кратному увеличению средней равновесной AUC и 1,7 / 1,6-кратному увеличению средней C_{max} ривароксабана, со значительным усилением фармакодинамических эффектов, что может приводить к повышению риска кровотечения. Поэтому применение ривароксабана не рекомендовано у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми



противогрибковыми средствами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти лекарственные препараты являются мощными ингибиторами CYP3A4 и одновременно Р-гликопротеина (Р-gp) (см. раздел 4.4). Активные вещества, угнетающие только один из путей элиминации ривароксабана, опосредованный или CYP3A4, или Р-gp, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрации ривароксабана в плазме крови. Например, кларитромицин (500 мг дважды в день), который считается мощным ингибитором CYP3A4 и умеренным ингибитором Р-gp, приводил к 1,5-кратному увеличению среднего значения AUC ривароксабана и 1,4-кратному увеличению его C_{max} . Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое. (Для пациентов с нарушением функции почек: см. раздел 4.4).

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

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести при применении эритромицина (500 мг три раза в день) отмечали 1,8-кратное увеличение среднего значения AUC и 1,6-кратное увеличение C_{max} ривароксабана по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с умеренным нарушением функции почек на фоне приема эритромицина наблюдали увеличение среднего значения AUC ривароксабана в 2 раза и повышение C_{max} ривароксабана в 1,6 раза по сравнению с пациентами без нарушений функции почек. Влияние эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел 4.4).

Флуконазол (400 мг один раз в день), который считается умеренным ингибитором CYP3A4, приводил к 1,4-кратному увеличению среднего значения AUC ривароксабана и 1,3-кратному увеличению средней C_{max} . Это увеличение рассматривалось как клинически незначимое. (Для пациентов с нарушением функции почек: см. раздел 4.4).

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

Антикоагулянты

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

Учитывая повышенный риск кровотечений, следует соблюдать осторожность пациентам, которые одновременно получают другие антикоагулянты (см. разделы 4.3 и 4.4).

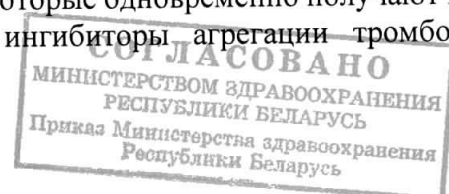
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) / ингибиторы агрегации тромбоцитов

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

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

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

Необходимо соблюдать осторожность пациентам, которые одновременно получают НПВП (в том числе ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторы агрегации тромбоцитов,



поскольку эти лекарственные препараты обычно повышают риск развития кровотечений (см. раздел 4.4).

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

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

Варфарин

При переводе пациентов с варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) ПВ/МНО (Неопластин) увеличивалось больше, чем при простой суммации эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и влияние на эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

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

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

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы CYP3A4

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

Другие виды сопутствующей терапии

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

Влияние на лабораторные показатели

Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, Нер-тест) в связи со своим механизмом действия (см. раздел 5.1).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность



Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма. Вследствие потенциальной репродуктивной токсичности, возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

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

Кормление грудью

Данные о безопасности и эффективности применения ривароксабана для лечения женщин в период лактации отсутствуют. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан противопоказан к применению в период кормления грудью (см. раздел 4.3). Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении 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.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Ривароксабан обладает минимальным влиянием на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Сообщалось о случаях головокружения (часто) или обморочного состояния (нечасто). Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивали в тринадцати исследованиях III фазы с участием 53 103 пациентов, получавших ривароксабан. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями у пациентов, получающих ривароксабан, являлись кровотечения (см. разделы 4.4 и «*Описание отдельных нежелательных реакций*» ниже). Наиболее часто сообщаемыми кровотечениями (>4 %) являлись носовое кровотечение (4,5 %) и кровотечение из желудочно-кишечного тракта (3,8 %).

Перечень нежелательных реакций

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

Таблица 1: 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 крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая увеличение количества			

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	тромбоцитов) ^А , 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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Эпистаксис (носовое кровотечение), кровохаркание				
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор ^А , диарея, рвота ^А .	Сухость во рту			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение уровня трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение уровней билирубина,	Желтуха, повышение уровня конъюгированного		

	щелочной фосфатазы ^A , гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) ^A в крови	билирубина (при сопутствующем повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без него), холестаза, 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 мышечной, скелетной 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 креатинина, повышение концентрации мочевины)				Почечная недостаточность / острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, достаточного для развития гипоперфузии
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p> </div>				
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка (повышение температуры) ^A , периферические отеки, снижение	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Местный отек ^A		

общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)				
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышенный уровень ЛДГ ^А , повышенный уровень липазы ^А , повышенный уровень амилазы ^А			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны ^А		Сосудистая псевдоаневризма ^С		

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

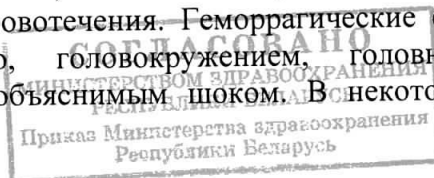
В: регистрировались при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов как очень частые у женщин <55 лет

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

* 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 перечень побочных реакций.

Описание отдельных побочных реакций

В связи с фармакологическим механизмом действия ривароксабана его применение может быть связано с повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любой ткани или органа, что может привести к постгемморагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) будут различаться в зависимости от местоположения и степени или масштаба кровотечения и/или анемии (см. «Лечение кровотечений» в разделе 4.9). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых (т.е. носовое кровотечение, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечения из мочеполовых путей) и анемия наблюдались чаще при длительной терапии ривароксабаном, по сравнению с терапией антагонистом витамина К. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, считаются уместными лабораторные исследования гемоглобина/гематокрита. Риск кровотечений может быть повышен в определенных группах пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или сопутствующим лечением, влияющим на гемостаз (см. «Геморрагический риск» в разделе 4.4). Возможно усиление и/или увеличение продолжительности менструального кровотечения. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью или необъяснимым отеком, диспноэ и необъяснимым шоком. В некоторых случаях, как



следствие анемии, наблюдались симптомы ишемии сердца, такие как боль в груди или стенокардия.

При применении ривароксабана отмечались известные осложнения тяжелого кровотечения, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Соответственно, возможность кровотечения следует учитывать при оценке состояния у любого пациента, использующего антикоагулянты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

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

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме до 1960 мг ривароксабана. В случае передозировки следует внимательно наблюдать за пациентом для выявления кровотечений или других нежелательных реакций (см. подраздел «Лечение кровотечений»). 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.

Существует специфический реверсивный агент (андексанет альфа), противодействующий фармакодинамическому эффекту ривароксабана (см. общую характеристику препарата андексанет альфа).

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

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием Риваксана следует отложить или при необходимости отменить лечение данным лекарственным препаратом. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5–13 часов. Лечение должно быть индивидуальным, в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27905-2020

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01

Механизм действия

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

Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути играет центральную роль в каскаде коагуляции крови. Фактор Ха напрямую преобразует протромбин в тромбин посредством протромбиназного комплекса, и, в конечном счете, данная реакция приводит к образованию фибринового сгустка и активации тромбоцитов посредством тромбина. Одна молекула фактора Ха способна образовать более 1000 молекул тромбина ввиду амплификационной природы коагуляционного каскада. Кроме того, скорость реакции связанного с протромбиназой фактора Ха увеличивается в 300 000 раз, по сравнению с таковой для свободного фактора Ха, что вызывает взрывное увеличение образования тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха способные прекратить усиленное увеличение образования тромбина. Как следствие, ривароксабан влияет на некоторые специфические и общие коагуляционные тесты. У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование активности фактора Ха.

Фармакодинамические эффекты

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

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

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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. Ривароксабан также влияет на активность анти-фактора Ха, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

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

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана с целью демонстрации эффективности ривароксабана в отношении предупреждения случаев ВТЭ, то есть проксимального и дистального тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов, которым проводится обширная ортопедическая хирургическая операция на нижних конечностях. Более 9 500 пациентов (7 050 – тотальное замещение тазобедренного сустава, 2 531 – тотальное замещение коленного сустава) приняли участие в контролируемых, рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях фазы III в рамках программы RECORD.

Проводилось сравнение ривароксабана 10 мг один раз в сутки, применение которого начиналось не ранее чем через 6 часов после операции, и эноксапарина 40 мг один раз в сутки, применение которого начиналось за 12 часов до операции.

В трех исследованиях фазы III (см. таблицу 2) ривароксабан значительно снизил частоту возникновения всех случаев ВТЭ (любой выявленный венографически или симптомный ТГВ, нелетальная ТЭЛА или смерть) и тяжелой ВТЭ (проксимальный ТГВ, нелетальная ТЭЛА и связанная со случаями ВТЭ смерть), которые являются предварительно заданными первичными и основными вторичными конечными точками эффективности. Кроме того, во всех трех исследованиях частота возникновения симптоматических случаев ВТЭ (симптомный ТГВ, нелетальная ТЭЛА, связанная со случаями ВТЭ смерть) была ниже среди пациентов, принимающих ривароксабан, чем среди пациентов, принимающих эноксапарин.

Основная конечная точка безопасности, массивное кровотечение, продемонстрировала сопоставимые показатели частоты у пациентов, получавших ривароксабан, 10 мг, в сравнении с пациентами, получавшими эноксапарин 40 мг.

Таблица 2. Эффективность и безопасность в клинических исследованиях III фазы

Исследуемая популяция	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
	4541 пациент, перенесший тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС)			2509 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС)			2531 пациент, перенесший тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС)		
Дозировка и продолжительность лечения	Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки 35 ± 4 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в сутки 35 ± 4 дня	Р	Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки 35 ± 4 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в сутки 12 ± 2 дня	Р	Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки 12 ± 2 дня	Эноксапарин 40 мг 1 раз в сутки 12 ± 2 дня	Р
Всего случаев ВТЭ	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Частота случаев тяжелой ВТЭ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Симптомная ВТЭ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Обильные кровотечения	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Анализ объединенных результатов испытаний фазы III подтверждает данные, полученные в отдельных исследованиях в отношении снижения общего количества случаев ВТЭ, количества значительных случаев ВТЭ и случаев симптоматического ВТЭ во время приема ривароксабана, 10 мг, один раз в сутки, в сравнении с эноксапаринном, 40 мг, один раз в сутки. В дополнение к программе исследований фазы III RECORD было проведено пострегистрационное, неинтервенционное, открытое обследование группы людей (XAMOS) с участием 17 413 пациентов, которым проводилась обширная ортопедическая хирургическая операция на тазобедренном или коленном суставе, для сравнения ривароксабана с другой фармакологической профилактикой тромбоза (стандарт лечения) в условиях реальной практики. Случаи симптомного ВТЭ наблюдались у 57 (0,6%) пациентов в группе ривароксабана (n=8 778) и 88 (1,0%) пациентов в группе стандартного лечения (n=8 635; ОР 0,63; 95% CI 0,43-0,91; популяция для оценивания безопасности). Массивные кровотечения наблюдались у 35 (0,4%) и 29 (0,3%) пациентов в группах ривароксабана и стандартного лечения (ОР 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Таким образом, результаты соответствовали результатам базового рандомизированного исследования.

Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Клиническая программа исследований ривароксабана была разработана для демонстрации его эффективности в начальном и продолжительном лечении острой формы ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов.

Более 12 800 пациентов были изучены в четырех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях III фазы (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice), и дополнительно был проведен предварительно определенный объединенный анализ исследований Einstein DVT и Einstein PE. Общая длительность комбинированного лечения во всех исследованиях составляла до 21 месяца.

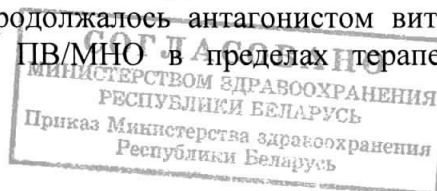
В исследование Einstein DVT включалось 3 449 пациентов с острым ТГВ с целью лечения ТГВ и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА (пациенты, у которых проявлялись симптомы ТЭЛА были исключены из данного исследования). Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователя.

В течение первых 3 недель лечения острой формы ТГВ, 15 мг ривароксабана назначали два раза в сутки. За этим следовало применение 20 мг ривароксабана 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 лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинического заключения исследователя.

Для первоначального лечения острой формы ТЭЛА, 15 мг ривароксабана назначали 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 разные режимы ривароксабана сравнивали со стандартной последовательной терапией эноксапаринном, 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 тромбозии 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 в дозе 20 мг один раз в сутки или 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 3) было продемонстрировано, что ривароксабан не уступает эноксапарину/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 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 ($P=0,932$ для взаимодействия). В пределах самого верхнего терциле от центра отношение рисков при применении ривароксабана в сравнении с варфарином составило 0,69 (95% доверительный интервал: 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 3. Результаты изучения эффективности и безопасности в клиническом исследовании III фазы Einstein DVT

Исследуемая популяция	3 449 пациентов с симптомным острым тромбозом глубоких вен	
Лечение, дозировка и продолжительность	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месяцев N=1,731	Эноксапарин/АВК ^{b)} 3, 6 или 12 месяцев N=1,718
Симптомный рецидивирующий ВТЭ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Симптомная рецидивирующая	20 (1,2%)	18 (1,0%)



ТЭЛА		
Симптомный рецидивирующий ТГВ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Симптомная ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1 %)	0
Фатальная ТЭЛА/смерть, причиной которой, возможно, является ТЭЛА	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Большие или небольшие клинически значимые кровотечения	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Случаи больших кровотечений	14 (0,8%)	20 (1,2%)

а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки

б) Эноксапарин в течение не менее 5 дней с частичным одновременным приемом АВК

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность с заданным ОР 2,0); ОР: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (для гипотезы превосходства)

В исследовании Einstein PE (см. табл. 4) показано, что ривароксабан не уступает эноксапарину/АВК по первичному показателю эффективности ($p=0,0026$ (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 эноксапарин/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 самом верхнем терциле от центра отношение рисков применения ривароксабана по сравнению с варфарином составило 0,642 (95 % доверительный интервал: 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% (249/2412)), чем в группе приема эноксапарина/АВК (11,4 % (274/2405)). Частота событий вторичных конечных точек безопасности (большие кровотечения) была статистически значимо ниже в группе приема ривароксабана (1,1% (26/2412)), чем в группе приема эноксапарина/АВК (2,2% (52/2405)), ОР 0,493; 95 % ДИ 0,308–0,789.

Таблица 4. Эффективность и безопасность в клиническом исследовании III фазы Einstein PE

Исследуемая популяция	4 832 пациента с острой симптомной ТЭЛА	
Лечение, дозировка и продолжительность	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N=2,419	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N=2,413
Симптомный рецидивирующий ВТЭ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптомная рецидивирующая ТЭЛА	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптомный рецидивирующий ТГВ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптомная ТЭЛА и ТГВ	0	2 (<0,1%)
Фатальная ТЭЛА/смерть,	11 (0,5%)	7 (0,3%)

причиной которой, возможно, является ТЭЛА		
Большие или небольшие клинически значимые кровотечения	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Случаи больших кровотечений	26 (1,1%)	52 (2,2%)

а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки

б) Эноксапарин в течение не менее 5 дней с наложением терапии и дальнейшим переходом на АВК

* $p < 0,0001$ (не ниже предварительно заданного ОР 2,0); ОР: 1,123 (0,749 - 1,684)

Был проведен предварительно заданный сводный анализ результатов исследований Einstein DVT и PE (см. Таблицу 5).

Таблица 5. Эффективность и безопасность в сводном анализе клинических исследований III фазы Einstein DVT и Einstein PE

Исследуемая популяция	8 281 пациента с острым симптомным ТГВ и ТЭЛА	
Лечение, дозировка и продолжительность	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N=4,150	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N=4,131
Симптомный рецидивирующий ВТЭ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптомная рецидивирующая ТЭЛА	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптомный рецидивирующий ТГВ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптомная ТЭЛА и ТГВ	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Фатальная ТЭЛА/смерть, причиной которой, возможно, является ТЭЛА	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Большие или небольшие клинически значимые кровотечения	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Случаи больших кровотечений	40 (1,0%)	72 (1,7%)

а) Ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем 20 мг один раз в сутки

б) Эноксапарин в течение не менее 5 дней с наложением терапии и дальнейшим переходом на АВК

* $p < 0,0001$ (не ниже предварительно заданного ОР 1,75); ОР: 0,886 (0,661 - 1,186)

В результате сводного анализа заранее заданная чистая клиническая польза (первичная конечная точка эффективности плюс случаи больших кровотечений) была в пользу ривароксабана с отношением рисков 0,771 ((95 % доверительный интервал: 0,614–0,967), номинальное значение $p=0,0244$).

В исследовании Einstein Extension (см. Таблицу 6) ривароксабан превосходил 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.

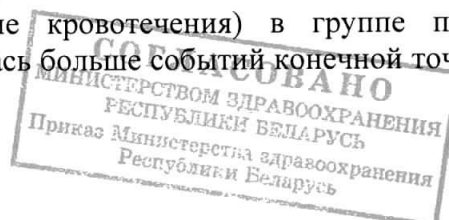


Таблица 6. Эффективность и безопасность в клиническом исследовании III фазы Einstein Extension

Изучаемая популяция	1 197 продолжили лечение для профилактики рецидивов венозной тромбоземболии	
	Ривароксабан ^{а)} 6 или 12 месяцев N=602	Плацебо 6 или 12 месяцев N=594
Симптомный рецидивирующий ВТЭ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Симптомная рецидивирующая ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2%)
Симптомный рецидивирующий ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Фатальная ТЭЛА/смерть, причиной, которой, возможно, является ТЭЛА	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Случаи больших кровотечений	4 (0,7 %)	0 (0,0%)
Небольшие клинически значимые кровотечения	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

а) Ривароксабан 20 мг один раз в сутки

* $p < 0,0001$ (для тестирования гипотезы превосходства), ОР: 0,185 (0,087 – 0,393)

В исследовании Einstein Choice (см. Таблицу 7) ривароксабан в дозе 20 мг и 10 мг превосходил 100 мг АСК по первичным конечным точкам эффективности. Частота событий основной конечной точки безопасности (большие кровотечения) были сопоставимыми у пациентов, получавших ривароксабан по 20 мг и 10 мг один раз в сутки, и у пациентов, принимавших 100 мг АСК.

Таблица 7. Эффективность и безопасность в клиническом исследовании III фазы Einstein Choice

Изучаемая популяция	3 396 продолжили профилактику рецидивов венозной тромбоземболии		
	Ривароксабан 20 мг 1 р/сутки N=1,107	Ривароксабан 10 мг 1 р/сутки N=1,127	АСК 100 мг 1 р/сутки N=1,131
Средняя продолжительность лечения (межквартильный интервал)	349 [189-362] дней	353 [190-362] дня	350 [186-362] дней
Симптомный рецидивирующий ВТЭ	17 (1,5%) *	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптомная рецидивирующая ТЭЛА	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптомный рецидивирующий ТГВ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Фатальная ТЭЛА/смерть, причиной которой, возможно, является ТЭЛА	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптомный	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27905-2020

рецидивирующий ВТЭ, инфаркт миокарда, инсульт, системная эмболия за пределами ЦНС			
Случаи больших кровотечений	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Небольшое клинически значимое кровотечение	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Симптомный рецидивирующий ВТЭ или большое кровотечение (чистая клиническая польза)	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 (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 (0,14–0,47)

+ Ривароксабан 20 мг 1 р/сутки по сравнению с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР=0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (номинальный)

++ Ривароксабан 10 мг 1 р/сутки по сравнению с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР=0,32 (0,18–0,55), $p = 0,0001$ (номинальный)

В дополнение к программе исследования III фазы EINSTEIN также проводилось проспективное неинтервенционное открытое когортное исследование (XALIA) с оценкой основных конечных точек, включая рецидивы ВТЭ, большие кровотечения и смерть. 5 142 пациента с острым ТГВ приняли участие в исследовании для изучения долговременной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагуляционной терапией в условиях реальной клинической практики. Частота больших кровотечений, рецидивов ВТЭ и смерти от всех причин в группе приема ривароксабана составляла 0,7 %, 1,4 % и 0,5 %, соответственно. Были существенные различия в исходных характеристиках пациентов, включая разницу в возрасте, наличие/отсутствие онкологических заболеваний и нарушения функции почек. Для устранения систематических различий между сравниваемыми группами использовался метод псевдорандомизации (propensity score matching), но несмотря на это остаточное влияние вмешивающихся переменных (конфаундеров) могло повлиять на результаты. Скорректированные отношения рисков терапии ривароксабаном в сравнении со стандартной терапией по большим кровотечениям, рецидивам ВТЭ и смертности от всех причин составили 0,77 (95 % Доверительный интервал 0,40–1,50), 0,91 (95 % доверительный интервал 0,54–1,54) и 0,51 (95 % доверительный интервал 0,24–1,07), соответственно.

Полученные результаты в реальной клинической практике соответствуют установленному профилю безопасности при данных показаниях.

Пациенты с высоким риском антифосфолипидного синдрома при наличии трех положительных результатов тестов

В рандомизированном, открытом, многоцентровом клиническом исследовании, с ослеплением, у пациентов с тромбозом в анамнезе, диагностированным антифосфолипидным синдромом и с высоким риском тромбоземболических осложнений (три положительных результата теста на антифосфолипидный синдром: 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 тромбоземболических осложнений, исследование было преждевременно прекращено. Средний период наблюдения составил

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 тромбоэмболических осложнений. Большое кровотечение произошло у четырех пациентов (7%) в группе ривароксабана и у двух пациентов (3%) в группе варфарина.

Пациенты детского возраста

Европейское агентство по контролю лекарственных препаратов отсрочило обязательство на предоставление результатов исследований лечения тромбоэмболических событий лекарственными препаратами, содержащими ривароксабан, в одной и более подгруппах пациентов детского возраста.

Европейское агентство по контролю за лекарственными средствами отменило обязательство на предоставление результатов исследований профилактики тромбоэмболических событий лекарственными препаратами, содержащими ривароксабан, у всех групп пациентов детского возраста (см. раздел 4.2 для получения информации о применении у пациентов детского возраста).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

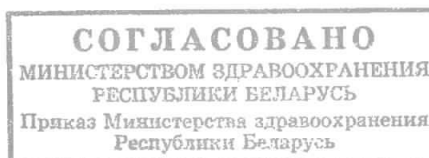
Ривароксабан при приеме внутрь всасывается почти полностью, биодоступность таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг при пероральном приеме высокая (80-100%), не зависит от приема пищи. Прием пищи не влияет на AUC C_{max} ривароксабана, принятого в дозе 2,5 мг и 10 мг. Таблетки ривароксабана дозировкой 2,5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

Фармакокинетика ривароксабана почти линейна в дозе до 15 мг один раз в сутки натощак. При приеме более высоких доз всасывание ривароксабана ограничивается растворимостью, при повышении дозы отмечается снижение биодоступности и скорости всасывания.

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

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

Распределение



В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом которой является сывороточный альбумин. Объем распределения – средний, Vss составляет приблизительно 50 л.

Биотрансформация и элиминация

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

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

Неизмененный ривароксабан является наиболее важным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы терминальный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов - у пожилых пациентов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол

У мужчин и женщин клинически релевантные различия фармакокинетики не обнаружены.

Пожилкой возраст

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

Масса тела

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

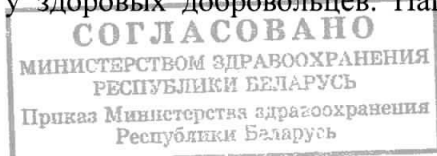
Этнические различия

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

Печеночная недостаточность

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

Подавление активности фактора Ха было в 2,6 раза сильнее у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести, чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Пациенты с



нарушением функции печени средней степени тяжести были более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и ПВ.

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

Почечная недостаточность

Отмечалось повышение экспозиции ривароксабана, которое коррелировало со снижением функции почек, которую определяли по клиренсу креатинина (КК). У пациентов с легким (КК 80-50 мл/мин.), умеренным (КК 30-49 мл/мин.) или тяжелым (КК 15-29 мл/мин.) нарушением функции почек наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме (AUC), соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза, по сравнению со здоровыми добровольцами; при соответствующем увеличении ПВ в 1,3, 2,2 и 2,4 раза. Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК <15 мл/мин отсутствуют. В связи со значительным связыванием с белками плазмы считается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа.

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

Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

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

Детский возраст

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

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные не демонстрируют особую опасность для человека с учетом результатов традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности однократной дозы, фототоксичности, генотоксичности, возможной канцерогенности и репродуктивной токсичности.

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 мужских и женских особей 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

Состав ядра таблетки: микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, натрия стеарила фумарат, лактозы моногидрат.

состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза, макрогол 4000, калия алюминия силикат (E555), железа оксид красный (E172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

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

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь, тел./факс 8(017) 268-63-64

Электронная почта: info@academpharm.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

20/03/3002

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 09.03.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

