ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ривароксабан Медисорб

Регистрационный номер: ЛП-№(001010)-(РГ-RU)
Торговое наименование: Ривароксабан Медисорб
Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав
1 таблетка содержит:
Действующее вещество: ривароксабан 15,00 мг или 20,00 мг
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), кроскармеллоза натрия, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), лактозы моногидрат, магния стеарат, натрия лаурилсульфат
Оболочка:
дозировка 15 мг - OPADRY® (04F250017), дозировка 20 мг - OPADRY® (04F250016): гипромеллоза (HPMC2910) (гидроксипропилметилцеллюлоза), краситель железа оксид красный, макрогол-4000 (ПЭГ), титана диоксид.
Описание: Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розово-коричневого цвета (дозировка 15 мг) или красно-коричневого цвета (дозировка 20 мг). На поперечном разрезе ядро белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха.
Код АТХ: B01AF01
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Ингибирование фактора Ха нарушает внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, ингибируя образование тромбина и формирование тромбов. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II), а также не продемонстрировал влияния на тромбоциты.
Фармакодинамические эффекты
У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время (ПВ), которое хорошо коррелирует с концентрациями ривароксабана в плазме крови (r = 0,98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. ПВ следует измерять в секундах, поскольку международное нормализованное отношение (МНО) откалибровано и валидировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.
У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95 процентили для ПВ (Neoplastin) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд у пациентов, принимающих 15 мг два раза в день, и от 15 до 30 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день. В промежутке через 8-16 часов после приема таблетки 5/95 процентили варьируют от 14 до 24 секунд у пациентов, принимающих 15 мг два раза в день, и через 18-30 часов после приема таблетки – от 13 до 20 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день.
У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95 процентили для ПВ (Neoplastin) через 1-4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 10 до 50 секунд у пациентов со средней степенью нарушения функции почек, принимающих 15 мг один раз в день. В промежутке через 16-36 часов после приема таблетки 5/95 процентили варьируют от 12 до 26 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 12 до 26 секунд у пациентов с нарушением функции почек средней степени, принимающих 15 мг один раз в день.
В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев (n = 22) было изучено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух различных типов концентрата протромбинового комплекса: 3-факторного (факторы II, IX и X) и 4-факторного (факторы II, VII, IX и X). 3-факторный концентрат протромбинового комплекса снизил средние значения ПВ (Neoplastin), примерно на 1,0 секунду в течение 30 минут по сравнению со снижением примерно на 3,5 секунды, наблюдаемым при использовании 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. Напротив, 3-факторный концентрат протромбинового комплекса оказал более выраженное и быстрое общее влияние на обратимость изменений в генерации эндогенного тромбина, чем 4-факторный концентрат протромбинового комплекса (см. раздел «Передозировка»).
Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамического эффекта ривароксабана. В период лечения препаратом Ривароксабан Медисорб проводить мониторинг параметров свертывания крови в рутинной клинической практике не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-Ха активности (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
Дети
ПВ (Neoplastin), АЧТВ и анти-Ха активность, измеренная с помощью калиброванного количественного теста, тесно коррелируют с концентрациями в плазме крови у детей. Корреляция междуанти-Ха активностью и плазменной концентрацией является линейной с тангенсом угла наклона прямой, близким к 1. Могут возникать индивидуальные расхождения более высоких или более низких значений анти-Ха активности по сравнению с соответствующими концентрациями в плазме крови. В период лечения препаратом Ривароксабан Медисорб проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрации ривароксабана могут быть измерены в мкг/л при помощи калиброванных количественных тестов анти-Ха активности (см. таблицу 3 в разделе «Фармакологические свойства/Фармакокинетика» для диапазонов наблюдаемых концентраций ривароксабана в плазме крови у детей). При использовании теста анти-Ха активности для количественной оценки концентраций ривароксабана в плазме крови у детей необходимо учитывать нижний предел количественной оценки. Пороговые значения для критериев эффективности или безопасности не установлены.
Клиническая эффективность и безопасность
Лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей
Было проведено 6 открытых многоцентровых исследований с участием детей, в которые в общем были включены 727 детей с подтвержденной острой ВТЭ, из которых 528 получали ривароксабан. Доза ривароксабана, которая применялась у детей от рождения до <18 лет, была скорректирована по массе тела и приводила к действию ривароксабана, аналогичному при приеме дозы 20 мг ривароксабана один раз в день у взрослых пациентов с ТГВ, что подтверждено в исследовании III фазы (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
EINSTEIN Junior – рандомизированное, открытое многоцентровое клиническое исследование III фазы с активным контролем с участием 500 пациентов (в возрасте от рождения до <18 лет) с подтвержденной острой ВТЭ, из которых 276 детей были в возрасте от 12 до <18 лет, 101 ребенок – от 6 до <12 лет, 69 детей – от 2 до <6 лет и 54 ребенка в возрасте до 2 лет.
ВТЭ классифицировалась как катетер-ассоциированная ВТЭ (90/335 пациентов в группе ривароксабана, 37/165 пациентов в группе препарата сравнения), тромбоз вен головного мозга и синусов (74/335 пациентов в группе ривароксабана, 43/165 пациентов в группе препарата сравнения) или как другие ВТЭ, включая ТГВ и ТЭЛА (не катетер-ассоциированная ВТЭ, 171/335 пациентов в группе ривароксабана, 85/165 пациентов в группе препарата сравнения). Наиболее распространенной ВТЭ у детей от 12 до <18 лет была не катетер-ассоциированная ВТЭ у 211 детей (76,4%); у детей от 6 до <12 лет и от 2 до <6 лет – тромбоз вен головного мозга и синусов у 48 детей (47,5%) и у 35 детей (50,7%) соответственно; у детей младше 2 лет – катетер-ассоциированная ВТЭ у 37 детей (68,5%)). В группе ривароксабана не было детей младше 6 месяцев с тромбозом вен головного мозга и синусов. У 22 пациентов с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов была инфекция центральной нервной системы (13 пациентов в группе ривароксабана и 9 пациентов в группе препарата сравнения).
ВТЭ была спровоцирована постоянными или временными факторами риска или их совокупностью у 438 (87,6%) детей.
Пациенты получали начальное лечение терапевтическими дозами нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса в течение, по крайней мере, 5 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу ривароксабана в дозе, скорректированной по массе тела, или в группу препарата сравнения (гепарины, антагонисты витамина К (АВК)) в течение основного периода лечения, составившего 3 месяца (1 месяц для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ). В случае клинической осуществимости в конце основного периода лечения проводилась повторная визуализация сосудов; первичная проводилась на этапе включения в исследование. После этого прием исследуемого препарата мог быть прекращен или, по решению исследователя, продолжался суммарно до 12 месяцев (для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ до 3 месяцев).
Первичной конечной точкой эффективности была частота симптомного рецидива ВТЭ. Первичной конечной точкой безопасности была комбинированная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений. Все конечные точки эффективности и безопасности централизованно оценивались независимым комитетом, для которого было заслеплено распределение пациентов по группам лечения. Результаты эффективности и безопасности приведены в таблицах 1 и 2 ниже.
Рецидив ВТЭ встречался у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 5 из 165 пациентов в группе сравнения. Комбинированная частота большого кровотечения и клинически значимого небольшого кровотечения отмечалась у 10 из 329 пациентов (3%), получавших ривароксабан, и у 3 из 162 пациентов (1,9%), получавших препарат сравнения. Чистая клиническая выгода (комбинированная частота симптомного рецидива ВТЭ и большого кровотечения) отмечена у 4 из 335 пациентов в группе ривароксабана и у 7 из 165 пациентов в группе сравнения. Реканализация вены при повторной визуализации наблюдалась у 128 из 335 пациентов при лечении ривароксабаном и у 43 из 165 пациентов в группе препарата сравнения. Эти результаты были в целом сопоставимыми у детей разных возрастных групп. В группе ривароксабана было 119 детей (36,2%) с любым кровотечением, возникшим на фоне терапии, а в группе препарата сравнения – 45 детей (27,8%).
Таблица 1. Результаты профиля эффективности в конце основного периода лечения

Событие	**Ривароксабан (n=335*)**	**Препарат сравнения (n=165*)**
Рецидив ВТЭ (первичная конечная точка эффективности)	4 (1,2%, 95% ДИ 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%, 95% ДИ 1,2% - 6,6%)
Комбинированная конечная точка: симптомный рецидив ВТЭ + бессимптомное ухудшение при повторной визуализации	5 (1,5%, 95% ДИ 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, 95% ДИ 1,6% - 7,6%)
Комбинированная конечная точка: симптомный рецидив ВТЭ + бессимптомное ухудшение + отсутствие изменений при повторной визуализации	21 (6,3%, 95% ДИ 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, 95% ДИ 7,3% - 17,4%)
Реканализация при повторной визуализации	128 (38,2%, 95% ДИ 33% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% ДИ 19,8% - 33,0%)
Комбинированная конечная точка: симптомный рецидив ВТЭ + большое кровотечение (чистая клиническая выгода)	4 (1,2%, 95% ДИ 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% ДИ 2,0% - 8,4%)
ТЭЛА со смертельным или несмертельным исходом	1 (0,3%, 95% ДИ 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, 95% ДИ 0,0% - 3,1%)

* полная выборка анализа, т.е. все дети, которые были рандомизированы

Таблица 2. Результаты профиля безопасности в конце основного периода лечения

Событие	**Ривароксабан (n=329*)**	**Препарат сравнения (n=162*)**
Комбинированная конечная точка: большое кровотечение + клинически значимое небольшое кровотечение (первичная конечная точка безопасности)	10 (3,0%, 95% ДИ 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% ДИ 0,5% - 5,3%)
Большое кровотечение	0 (0,0%, 95% ДИ 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% ДИ 0,2% - 4,3%)
Любое кровотечение, возникшее на фоне терапии	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* выборка для анализа безопасности, т. е. все рандомизированные дети, получившие, по крайней мере, одну дозу исследуемого лекарственного препарата
Профиль эффективности и безопасности ривароксабана был в целом сопоставимым у педиатрической популяции с ВТЭ и взрослой популяции с ТГВ/ТЭЛА, однако, соотношение пациентов с любым кровотечением было выше в педиатрической популяции с ВТЭ по сравнению со взрослой популяцией с ТГВ/ТЭЛА.
Пациенты с ФП неклапанного происхождения, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием
Было проведено рандомизированное, открытое многоцентровое исследование (PIONEER AF-PCI) для сравнения безопасности двух режимов дозирования ривароксабана в сравнении с одним режимом дозирования антагониста витамина К (АВК) с участием 2124 пациентов с ФП неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием по поводу атеросклеротического заболевания. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для 12-месячной терапии. Пациенты с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе не включались в исследование.
Группа 1 получала 15 мг ривароксабана один раз в день (10 мг один раз в день у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) 30-49 мл/мин) и ингибитор рецептора P2Y12. Группа 2 получала 2,5 мг ривароксабана два раза в день и двойную антитромбоцитарную терапию (т.е. 75 мг клопидогрела (или альтернативный ингибитор рецептора P2Y12) и ацетилсалициловую кислоту (АСК) в низкой дозе) в течение 1, 6 или 12 месяцев с последующим переходом на 15 мг ривароксабана (10 мг один раз в день у пациентов с КлКр 30-49 мл/мин) один раз в день с АСК в низкой дозе. Группа 3 получала АВК в скорректированной дозе и двойную антитромбоцитарную терапию в течение 1, 6 или 12 месяцев с последующим переходом на АВК в скорректированной дозе, с АСК в низкой дозе.
Первичная конечная точка безопасности, случаи клинически значимого кровотечения, зарегистрирована у 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) и 167 (24,0 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3, соответственно (отношение рисков [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 (суммарная частота сердечно-сосудистых событий: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт) развилась у 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) и 36 (5,2 %) пациентов в группе 1, группе 2 и группе 3, соответственно. Каждый из режимов ривароксабана показал значимое снижение частоты случаев клинически значимого кровотечения по сравнению с терапией АВК у пациентов с неклапанной ФП, перенесших ЧКВ со стентированием.
Первичной целью исследования PIONEER AF-PCI являлась оценка безопасности. Данные по эффективности (включая тромбоэмболические события) в этой популяции ограничены.
Пациенты с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом высокого риска
В спонсируемом исследователем рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром с высоким риском тромбоэмболических событий (положительный результат для всех трех тестов на антифосфолипидный синдром: наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I). После включения 120 пациентов исследование было прекращено досрочно по причине повышенной частоты событий у пациентов в группе ривароксабана. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с КлКр <50 мл/мин) и 61 – в группу варфарина (МНО 2,0-3,0). Тромбоэмболические события произошли у 12% пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 ишемических инсульта и 3 инфаркта миокарда). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, события не были зарегистрированы. Большое кровотечение произошло у 4 пациентов (7%) из группы ривароксабана и у 2 пациентов (3%) из группы варфарина.
Фармакокинетика
Всасывание
Представленная ниже информация основана на данных, полученных во взрослой популяции.
Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2-4 часа после приема таблетки.
При приеме внутрь в виде таблеток дозировкой 2,5 мг и 10 мг ривароксабан всасывается практически полностью, при этом его биодоступность высокая (80–100%) независимо от приема пищи. Совместный с пищей прием ривароксабана в дозе 2,5 мг и 10 мг не влияет на AUC и C_{max} ривароксабана.
В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме таблеток дозировкой 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. При приеме таблеток ривароксабана дозировкой 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом таблетки натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. Ривароксабан в дозировках 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Фармакокинетика ривароксабана практически линейна в дозах до 15 мг один раз в день при приеме натощак. В условиях приема таблеток ривароксабана дозировкой 10 мг, 15 мг и 20 мг во время еды наблюдается дозозависимость. При более высоких дозах ривароксабан демонстрирует абсорбцию, ограниченную растворением, с уменьшенной биодоступностью и сниженной скоростью абсорбции при повышении дозы.
Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью (вариационный коэффициент) в диапазоне от 30 до 40%.
Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение AUC и C_{max} на 29% и 56% соответственно наблюдалось при высвобождении гранулята ривароксабана в проксимальном отделе тонкой кишки в сравнении с приемом целой таблетки. Экспозиция препарата еще более снижается при введении ривароксабана в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Таким образом, следует избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции ривароксабана.
Биодоступность (AUC и C_{max}) ривароксабана 20 мг при приеме внутрь в виде измельченной таблетки в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также при введении через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания была сравнима с биодоступностью целой таблетки. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам ривароксабана.
Дети
Дети получали ривароксабан в виде таблеток или суспензии для приема внутрь во время или сразу после кормления или приема пищи, вместе с обычной порцией жидкости для обеспечения надлежащего дозирования у детей. Как у взрослых, так и у детей ривароксабан быстро всасывается после перорального приема препарата в лекарственной форме таблетки или гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Не отмечалось разницы ни в скорости, ни в степени всасывания между лекарственными формами таблетки и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения отсутствуют, поэтому абсолютная биодоступность ривароксабана у детей неизвестна. Было обнаружено снижение относительной биодоступности при увеличении доз (в мг/кг массы тела), на основании чего можно сделать предположение об ограничениях абсорбции для более высоких доз, даже при приеме с пищей. Ривароксабан в виде таблеток дозировкой 15 мг или 20 мг следует принимать во время кормления или во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Распределение
Связывание с белками плазмы у взрослых высокое и составляет приблизительно 92-95 %, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения (V_{ss}) – умеренный, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.
Дети
Специфичные в отношении детей данные о связывании ривароксабана с белками плазмы отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. V_{ss} у детей (возрастной диапазон от 0 до <18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 113 л для субъекта с массой тела 82,8 кг.
Метаболизм и выведение
У взрослых пациентов при приеме ривароксабана приблизительно 2/3 дозы подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями почками и через кишечник. Оставшаяся 1/3 принятой дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в виде неизмененного действующего вещества главным образом за счет активной почечной секреции.
Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.
Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является самым важным соединением в человеческой плазме, основные 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 клиренсом. Период полувыведения ($T_{1/2}$) после внутривенного введения 1 мг ривароксабана составляет около 4,5 часов. После перорального приема выведение становится ограниченным скоростью абсорбции. При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пациентов пожилого возраста.
Дети
Специфичные в отношении детей данные о метаболизме отсутствуют. Данные о фармакокинетике у детей после внутривенного введения ривароксабана отсутствуют. Клиренс у детей (возрастной диапазон от 0 до <18 лет) после перорального приема ривароксабана, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, зависит от массы тела и может быть описан с помощью аллометрической функции со средним значением 8 л/ч для субъекта с массой тела 82,8 кг. Средние геометрические значения $T_{1/2}$, рассчитанные с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, уменьшаются с уменьшением возраста и варьируются от 4,2 часа у подростков до примерно 3 часов у детей в возрасте 2 - 12 лет, до 1,9 и 1,6 часа у детей в возрасте 0,5 - <2 лет и менее 0,5 года, соответственно.
Особые группы пациентов
Пол
У взрослых пациентов не было клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики среди мужчин и женщин. Анализ полученных данных не выявил существенных различий в экпозиции ривароксабана у детей разного пола.
Пациенты пожилого возраста
У пациентов пожилого возраста концентрации ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых пациентов; среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие снижения (вероятного) общего и почечного клиренса. Коррекция дозы не требуется.
Масса тела
У взрослых критическая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияла на концентрацию ривароксабана в плазме крови (менее 25%). Коррекция дозы не требуется.
У детей доза ривароксабана зависит от массы тела. Анализ данных, полученных для детей, не выявил значимого влияния недостаточной массы тела или ожирения на экспозицию ривароксабана.
Межэтнические различия
Клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики у взрослых пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдалось.
Анализ полученных данных не выявил значимых межэтнических различий в экспозиции ривароксабана у детей японской, китайской или азиатской этнической принадлежности за пределами Японии и Китая по сравнению с общей педиатрической популяцией.
Нарушение функции печени
У взрослых пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза).
У пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Несвязанная AUC увеличивалась в 2,6 раза. У этих пациентов также было снижено выведение ривароксабана почками, схожее с таковым у пациентов с нарушением функции почек средней степени. Данные по пациентам с тяжелым нарушением функции отсутствуют.
Подавление активности фактора Ха у пациентов с нарушением функции печени средней степени было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев; увеличение ПВ было в схожей степени возрастало в 2,1 раза. Пациенты с нарушением функции печени средней степени более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров между концентрацией и ПВ.
Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»). Клинические данные для детей с нарушением функции печени отсутствуют.
Нарушение функции почек
У взрослых пациентов наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, коррелировавшее со снижением почечной функции, которая оценивалась измерением КлКр. У пациентов с легкой (КлКр 50-80 мл/мин), средней (КлКр 30-49 мл/мин) и тяжелой (КлКр 15-29 мл/мин) степенью нарушения функции почек наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови AUC. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2,0 раза соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами; ПВ также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.
Данные о пациентах с КлКр <15 мл/мин отсутствуют.
Предполагается, что ривароксабан не подвергается диализу в связи с высоким связыванием с белками плазмы.
Не рекомендуется применять препарат у пациентов с КлКр <15 мл/мин. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с КлКр 15-29 мл/мин (см. раздел 4.4.).
Отсутствуют данные клинических исследований у детей в возрасте 1 года и старше со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <50 мл/мин/1,73 м²).
Фармакокинетические данные у пациентов
У взрослых пациентов, получающих ривароксабан в дозе 20 мг для лечения острого ТГВ один раз в день, геометрическое среднее концентраций (90% предиктивный интервал) через 2-4 часа и примерно через 24 часа после приема дозы (что примерно соответствует максимальной и минимальной концентрациям в интервале дозирования) составило 215 (22-535 мкг/л) и 32 (6-239) мкг/л, соответственно.
Геометрическое среднее концентраций (90% доверительный интервал (ДИ)) в интервалах времени отбора проб, примерно соответствующих максимальной и минимальной концентрации в интервале дозирования, у детей с острой ВТЭ, получающих ривароксабан в дозе, зависящей от массы тела, для получения экспозиции, соответствующей таковой у взрослых пациентов с ТГВ, получающих дозу 20 мг один раз в день, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сводная статистика (геометрическое среднее (90% ДИ)) равновесных концентраций ривароксабана в плазме крови (мкг/л) в зависимости от режима дозирования и возраста

Временные интервалы								
Один раз в день	**N**	**от 12 до <18 лет**	**N**	**от 6 до <12 лет**				
2,5-4 часа спустя	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 часа спустя	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
Два раза в день	**N**	**от 6 до <12 лет**	**N**	**от 2 до <6 лет**	**N**	**от 0,5 до <2 лет**		
2,5-4 часа спустя	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	н.р.		
10-16 часов спустя	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (н.р.-н.р.)		
Три раза в день	**N**	**от 2 до <6 лет**	**N**	**от рождения до < 2лет**	**N**	**от 0,5 до <2 лет**	**N**	**от рождения до <0,5 лет**
0,5-3 часа спустя	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 часов спустя	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

н.р. – не рассчитывалось
Значения ниже нижнего предела количественного определения (НПКО) были заменены на 1/2 НПКО для расчета статистики (НПКО = 0,5 мкг/л).
Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов
Соотношение фармакокинетических параметров и фармакодинамических эффектов (ФК/ФД) между концентрацией ривароксабана в плазме крови и несколькими конечными фармакодинамическими точками (ингибирование фактора Ха, ПВ, АЧТВ, HepTest) оценивалось после приема широкого диапазона доз (от 5 до 30 мг два раза в сутки). Взаимосвязь между концентрацией ривароксабана и активностью фактора Ха наилучшим образом продемонстрирована с использованием модели E_{max}. Для ПВ модель линейной регрессии в целом лучше описывает данные. Угловой коэффициент значительно менялся в зависимости от реактивов, используемых для определения ПВ. При использовании набора Neoplastin PT исходное значение ПВ составило около 13 секунд с наклоном линии около 3-4 секунд (100 мкг/л). Результаты анализа соотношения ФК/ФД в исследованиях II и III фазы соответствовали аналогичным показателям у здоровых пациентов.
Дети
Безопасность и эффективность ривароксабана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения.

Показания к применению

Препарат Ривароксабан Медисорб показан к применению у взрослых:
- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения;
- лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Препарат Ривароксабан Медисорб показан к применению у детей и подростков:
- таблетки дозировкой 15 мг: лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг до 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии;
- таблетки дозировкой 20 мг: лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела более 50 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Противопоказания
-гиперчувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
-активное клинически значимое кровотечение;
-повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или серьезные патологии сосудов головного или спинного мозга;
-сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
-заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»);
-беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные в исследованиях на животных, показали репродуктивную токсичность. Вследствие возможной репродуктивной токсичности, риска развития кровотечения и данных о способности ривароксабана проникать через плаценту препарат Ривароксабан Медисорб противопоказан во время беременности (см. раздел «Противопоказания»).
Женщины детородного возраста должны избегать беременности во время терапии ривароксабаном.
Грудное вскармливание
Эффективность и безопасность ривароксабана у женщин в период грудного вскармливания не установлены. Данные, полученные у животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Поэтому препарат Ривароксабан Медисорб противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»). Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или прекращении/приостановлении терапии.
Фертильность
Исследования показали, что ривароксабан не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс. Специальных исследований по оценке влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось.

Способ применения и дозы

Взрослые
Внутрь.
Препарат Ривароксабан Медисорб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг и 20 мг следует принимать во время приема пищи (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
Измельчение таблеток
Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Ривароксабан Медисорб может быть измельчена и смешана с водой или яблочным пюре непосредственно перед применением и пероральным приемом. После приема измельченной таблетки препарата Ривароксабан Медисорб 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.
Измельченная таблетка также может быть введена через желудочный зонд (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
Таблетки ривароксабана могут быть измельчены, суспендированы в 50 мл воды и введены через назогастральный или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо промыть зонд водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После введения измельченной таблетки ривароксабана 15 мг и 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.
Измельченная таблетка ривароксабана стабильна в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.
Дети с массой тела не менее 30 кг
Внутрь.
Пациенту нужно рекомендовать проглатывать таблетку с жидкостью. Также ее следует принимать во время приема пищи (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»). Таблетки следует принимать с интервалом примерно 24 часа.
Если пациент срыгивает принятую дозу немедленно или у него начинается рвота в течение 30 минут после приема дозы, необходим прием новой дозы. Однако, если пациента вырвало позднее 30 минут после приема дозы, повторного приема дозы не требуется, и следующая доза должна быть получена по расписанию.
Нельзя делить таблетку с целью получения части дозы от таблетки.
Измельчение таблеток
Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, следует использовать ривароксабан в форме гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.
Если суспензия для приема внутрь не доступна в настоящий момент, назначают прием таблетки дозировкой 15 мг или 20 мг, которая измельчена и смешана с водой или яблочным пюре, непосредственно перед применением и пероральным приемом.
Измельченная таблетка может быть введена через назогастральный или желудочный зонд (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
Таблетки ривароксабана могут быть измельчены, суспендированы в 50 мл воды и введены через назогастральный или желудочный зонд после подтверждения положения зонда в желудке. После этого необходимо промыть зонд водой. В связи с тем, что абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, необходимо избегать введения ривароксабана дистальнее желудка, в противном случае это может привести к снижению абсорбции и, следовательно, к снижению экспозиции действующего вещества. После введения измельченной таблетки ривароксабана 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.
Измельченная таблетка ривароксабана стабильна в воде и в яблочном пюре в течение 4 часов.
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых
Рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в день, что также является рекомендованной максимальной суточной дозой.
Терапия препаратом Ривароксабан Медисорб должна рассматриваться как долговременное лечение при условии, что польза от профилактики инсульта и системной тромбоэмболии превышает риск кровотечения (см. раздел «Особые указания»).
Если прием дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан Медисорб и на следующий день продолжать прием препарата один раз в день как рекомендовано. В этот же день не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.
Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых
Рекомендованная начальная доза при лечении острых ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.
Короткая продолжительность курса лечения (как минимум 3 месяца) должна быть рассмотрена для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированными серьезными обратимыми факторами риска (т.е. недавнее серьезное хирургическое вмешательство или травма). Более длительный период лечения должен быть рассмотрен для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, не связанными с серьезными обратимыми факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА, или с ТГВ или ТЭЛА в анамнезе.
Когда показана продленная профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА (после завершения как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА), рекомендованная доза составляет 10 мг* один раз в день. Пациентам с высоким риском рецидивирующего ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидивирующий ТГВ или ТЭЛА при продленной профилактике препаратом Ривароксабан Медисорб в дозировке 10 мг один раз в день, необходимо рассмотреть назначение препарата Ривароксабан Медисорб в дозировке 20 мг один раз в день.
Продолжительность лечения и выбор дозы должны определяться индивидуально после тщательной оценки пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. раздел «Особые указания»).
Таблица 4. Режим дозирования ривароксабана при лечении и профилактике рецидивов ТГВ или ТЭЛА

	Период времени	Схема приема	Суммарная суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	День 1 – 21	15 мг два раза в день	30 мг
	с 22 дня	20 мг один раз в день	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После завершения как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг* один раз в день или 20 мг один раз в день	10 мг или 20 мг

*в случае необходимости приема препарата в дозе 10 мг следует применять ривароксабан в соответствующей дозировке.
Если прием дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в день (день 1–21), пациент должен немедленно принять препарат Ривароксабан Медисорб для достижения суточной дозы 30 мг. В данном случае две таблетки 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата 15 мг два раза в день как рекомендовано.
Если прием дозы пропущен при режиме дозирования один раз в день, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Ривароксабан Медисорб и на следующий день продолжать прием препарата один раз в день как рекомендовано. В этот же день не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков
Лечение препаратом Ривароксабан Медисорб у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакодинамика»).
Дозу препарата Ривароксабан Медисорб для детей и подростков рассчитывают в зависимости от массы тела:
- масса тела от 30 кг до 50 кг:

рекомендованная доза 15 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- масса тела 50 кг или более:

рекомендованная доза 20 мг ривароксабана один раз в день, что является максимальной суточной дозой;
- для пациентов с массой тела менее 30 кг обратитесь к инструкции по медицинскому применению ривароксабана в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь.

На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения поддержания терапевтической дозы. Корректировка дозы должна выполняться только на основании изменения массы тела.
Терапия препаратом Ривароксабан Медисорб у детей и подростков должна продолжаться по крайней мере в течение 3 месяцев. Длительность лечения может быть увеличена до 12 месяцев в случае клинической необходимости. Данные в поддержку снижения дозы у детей после 6 месяцев терапии отсутствуют. Соотношение «польза-риск» при длительности терапии свыше 3 месяцев должно оцениваться индивидуально, принимая во внимание риск рецидива тромбоза и потенциальный риск кровотечения.
Пропущенную дозу необходимо принять как можно быстрее после того, как только факт пропуска дозы будет установлен, но только если это произошло в этот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить эту дозу и продолжить прием со следующей дозы в соответствии с назначением врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.
Переход с АВК на препарат Ривароксабан Медисорб
При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан Медисорб при значении МНО ≤3,0.
При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов у взрослых, а также при лечении ВТЭ и профилактике рецидивов у детей следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Ривароксабан Медисорб при значении МНО ≤2,5.
При переходе пациентов с АВК на препарат Ривароксабан Медисорб после приема препарата Ривароксабан Медисорб значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности ривароксабана и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Переход с препарата Ривароксабан Медисорб на АВК
Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с препарата Ривароксабан Медисорб на АВК. Необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время перехода на альтернативный антикоагулянт. Следует отметить, что ривароксабан может способствовать повышению МНО.
Пациентам, переходящим с ривароксабана на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет ≥2,0. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Во время одновременного применения ривароксабана и АВК значение МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Ривароксабан Медисорб. После прекращения применения ривароксабана значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. разделы «Фармакологические свойства/Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Дети
Детям, которые переводятся с препарата Ривароксабан Медисорб на АВК, необходимо продолжать прием ривароксабана в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней совместного применения следует измерить МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Ривароксабан Медисорб. Совместное применение ривароксабана и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет ≥2,0. После прекращения применения препарата Ривароксабан Медисорб значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. выше и раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Переход с парентеральных антикоагулянтов на препарат Ривароксабан Медисорб
У взрослых и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, следует прекратить введение парентерального антикоагулянта и начать применение ривароксабана за 0–2 часа до времени следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).
Переход с препарата Ривароксабан Медисорб на парентеральные антикоагулянты
Следует отменить ривароксабан и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу препарата Ривароксабан Медисорб.
Особые группы пациентов
Нарушение функции почек
Взрослые
Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана в плазме крови у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин). Вследствие этого для данной категории пациентов препарат Ривароксабан Медисорб следует применять с осторожностью. Применение не рекомендуется у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. разделы «Фармакологические свойства/Фармакокинетика», «Особые указания»).
У пациентов со средней (КлКр 30-49 мл/мин) или тяжелой (КлКр 15-29 мл/мин) степенью нарушения функции почек необходимо следовать рекомендациям ниже:
- при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
- при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам необходимо принимать 15 мг два раза в день на протяжении первых трех недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Ривароксабан Медисорб составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день, если риск возникновения кровотечения у пациента выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Рекомендация по применению дозы 15 мг основана на фармакокинетическом моделировании и не изучалась в клинических исследованиях (см. разделы «Особые указания», «Фармакологические свойства»).

Когда рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день, коррекции дозы по сравнению с рекомендованной не требуется.
У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КлКр 50-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
Дети
У детей и подростков с легкой степенью нарушения функции почек (СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы не требуется на основании данных во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
Препарат Ривароксабан Медисорб не рекомендуется к применению у детей и подростков со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <50 мл/мин/1,73 м²) в связи с отсутствием клинических данных (см. раздел «Особые указания»).
Нарушение функции печени
Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, в том числе пациентам с циррозом печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью (см. разделы «Фармакологические свойства/Фармакокинетика», «Противопоказания»).
Для детей с нарушением функции печени клинические данные отсутствуют.
Пожилой возраст
Коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
Масса тела
Коррекция дозы у взрослых не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
Доза у детей определяется в зависимости от массы тела.
Пол
Коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Пациенты, подвергающиеся кардиоверсии

Лечение препаратом Ривароксабан Медисорб может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия.

При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение ривароксабаном должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии. Для всех пациентов перед кардиоверсией должно быть получено подтверждение о том, что пациент принял препарат Ривароксабан Медисорб в соответствии с назначением врача. При принятии решений о начале и продолжительности лечения следует принимать во внимание действующие руководства и рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающимся кардиоверсии.

Пациенты с ФП неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Имеется ограниченный опыт применения ривароксабана в уменьшенной дозе 15 мг один раз в день (или 10 мг один раз в день для пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y12 в течение максимум 12 месяцев у пациентов с ФП неклапанного происхождения, которым необходим прием пероральных антикоагулянтов и перенесших ЧКВ со стентированием (см. разделы «Фармакологические свойства/Фармакодинамика», «Особые указания»).

Дети

Безопасность и эффективность ривароксабана у детей в возрасте от 0 до <18 лет по показанию профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения не установлены. Данные отсутствуют. В связи с этим, препарат Ривароксабан Медисорб не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет, кроме применения по показанию лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивалась в тринадцати основных исследованиях III фазы (см. таблицу 5 ниже).
Суммарно 69608 взрослых пациентов в девятнадцати исследованиях III фазы и 488 детей в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы принимали ривароксабан.
Таблица 5. Число пациентов, участвовавших в исследованиях, суммарная суточная доза и максимальная продолжительность лечения в клинических исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов

Показание	**Число пациентов ***	**Суммарная суточная доза**	**Максимальная продолжительность лечения**
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	3997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	6790	День 1-21: 30 мг Начиная с 22 дня: 20 мг После минимум 6 месяцев: 10 мг или 20 мг	21 месяц
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	329	Доза, скорректированная в зависимости от массы тела, для достижения экспозиции, наблюдавшейся у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения	7750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС)	10225	5 мг или 10 мг соответственно, в комбинации с АСК или АСК с клопидогрелом или тиклопидином	31 месяц
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий (ЗПА)	18244	5 мг в комбинации с АСК или 10 мг в монотерапии	47 месяцев
	3256**	5 мг в комбинации с АСК	42 месяца

* пациенты, получившие, по меньшей мере, одну дозу ривароксабана.
** из исследования VOYAGER PAD.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получавших ривароксабан, были кровотечения (см. раздел 4.4. и «Описание отдельных НР» ниже) (Таблица 6). Наиболее часто регистрировались такие кровотечения, как носовое кровотечение (4,5 %) и желудочно-кишечное кровотечение (3,8 %).
Таблица 6. Частота возникновения кровотечений* и анемии у пациентов, получавших лечение ривароксабаном в завершенных клинических исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов

Показание	**Любое кровотечение**	**Анемия**
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава	6,8% пациентов	5,9% пациентов
Профилактика ВТЭ у пациентов, госпитализированных с острым медицинским состоянием	12,6% пациентов	2,1% пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	23% пациентов	1,6% пациентов
Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	39,5% пациентов	4,6% пациентов
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения	28 на 100 пациенто-лет	2,5 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов после ОКС	22 на 100 пациенто-лет	1,4 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических событий у пациентов с ИБС или ЗПА	6,7 на 100 пациенто-лет	0,15 на 100 пациенто-лет**
	8,38 на 100 пациенто-лет	0,74 на 100 пациенто-лет***#

* Во всех клинических исследованиях ривароксабана все случаи кровотечения собираются, регистрируются и оцениваются.
** В исследовании COMPASS частота встречаемости анемии низкая, поскольку применялся выборочный подход к сбору данных по нежелательным явлениям.
*** При сборе данных о нежелательных явлениях применялся выборочный подход.
# Из исследования VOYAGER PAD.

Табличное представление НР

Частота встречаемости НР, зарегистрированных у детей и взрослых при применении ривароксабана, приведена в таблице 7 ниже с разделением по системно-органным классам (MedDRA) и по частоте.
Частота встречаемости определяется как: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но < 1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).
Таблица 7. Все НР, зарегистрированные у взрослых пациентов в клинических исследованиях III фазы или в ходе пострегистрационного применения*, а также у педиатрических пациентов в двух исследованиях II фазы и двух исследованиях III фазы

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение 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	Внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, обморок			
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)				
Нарушения со стороны сердца				
	Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов				
Снижение артериального давления, гематома				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье			Эозинофильная пневмония	
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ и в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A]	Сухость во рту			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы[A] крови, повышение активности ГГТ[A]	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него), холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная 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 мышцу		Компартмент-синдром как следствие кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)				Почечная недостаточность /острая почечная недостаточность как следствие кровотечения, достаточного для того, чтобы вызвать гипоперфузию
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка[A], периферический отек, снижение общей физической силы и энергии (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек[A]		
Лабораторные и инструментальные данные				
	Повышение активности ЛДГ[A], повышение активности липазы[A], повышение активности амилазы[A]			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Кровотечение после процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раны[A]		Сосудистая псевдоаневризма[C]		

[A] – наблюдались при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава;
[B] – наблюдались при лечении ТГВ, ТЭЛА и при профилактике рецидивов как очень частые у женщин моложе 55 лет;
[C] – наблюдались как нечастые в рамках профилактики атеротромботических событий у пациентов после ОКС (после ЧКВ);
* применялся предварительно заданный выборочный подход к сбору данных по НЯ в отдельных исследованиях III фазы. На основании анализа данных этих исследований частота НР не повысилась, и новых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) идентифицировано не было.

Описание отдельных НР

Учитывая фармакологический механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая летальный исход) будут варьировать в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел «Передозировка/Лечение кровотечений»). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, ЖКТ, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо. Риск развития кровотечений может быть повышенным у определенных групп пациентов, например, у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел «Особые указания/Риск кровотечения»). Менструальное кровотечение может быть более обильным и/или продолжительным.
Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или необъяснимого шока. В некоторых случаях вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.
При применении ривароксабана регистрировались такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как синдром повышенного субфасциального давления (компартмент-синдром) и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Дети

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ

Оценка безопасности у детей и подростков основана на данных по безопасности открытых исследований с активным контролем (двух исследований II фазы и одного III фазы) с участием пациентов в возрасте от рождения до <18 лет. Данные по безопасности были в целом сопоставимы для ривароксабана и препарата сравнения в различных возрастных группах детей. В целом профиль безопасности у 412 детей и подростков, получавших ривароксабан, был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому во взрослой популяции, и сохранялся в разных возрастных группах, хотя оценка ограничена небольшим количеством пациентов.
Головная боль (очень часто, 16,7%), лихорадка (очень часто, 11,7%), носовое кровотечение (очень часто, 11,2%), рвота (очень часто, 10,7%), тахикардия (часто, 1,5%), повышение концентрации билирубина (часто, 1,5%) и конъюгированного билирубина (редко, 0,7%) регистрировались у педиатрических пациентов чаще, чем у взрослых. Как и во взрослой популяции, меноррагия наблюдалась у 6,6% (часто) девочек-подростков после менархе. Тромбоцитопения, наблюдаемая в рамках пострегистрационного мониторинга во взрослой популяции, в клинических исследованиях среди педиатрической популяции наблюдалась часто (4,6%). НЛР у детей были в основном от легкой до умеренной степени тяжести.

Передозировка

У взрослых были зарегистрированы редкие случаи передозировки до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет развития кровотечений или других НР (см. раздел «Передозировка/Лечение кровотечений»). В связи с ограниченным всасыванием ожидается формирование плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг ривароксабана или выше у взрослых.
Для взрослых существует специфический антидот (андексанет альфа), блокирующий фармакодинамический эффект ривароксабана, однако он не разрешен к применению у детей.
Данные о случаях передозировки у детей ограничены. Данные о дозах, превышающих терапевтические, у детей отсутствуют.
В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно применять активированный уголь.

Лечение кровотечений

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием ривароксабана следует отложить или, при необходимости, отменить лечение. $T_{1/2}$ ривароксабана у взрослых составляет приблизительно 5-13 часов. $T_{1/2}$ у детей, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, короче, чем у взрослых (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»). Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно применять соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с процедурами контроля кровотечения, 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, может быть назначен специфический антидот ингибитора фактора Ха (андексанет альфа), который блокирует фармакодинамический эффект ривароксабана, или специфические прокоагулянтные препараты, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных лекарственных препаратов у взрослых и детей, получающих ривароксабан, весьма ограничен. Данные рекомендации также основаны на ограниченных неклинических данных. Возможность повторного введения рекомбинантного фактора VIIa и титрование дозы следует рассматривать в зависимости от снижения активности кровотечения. В зависимости от местной доступности, в случае большого кровотечения следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по коагуляции (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакодинамика»).
Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияния на антикоагулянтную активность ривароксабана. Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у взрослых, получающих ривароксабан. Отсутствует опыт применения данных препаратов у детей, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Степень межлекарственных взаимодействий у детей неизвестна. Приведенные ниже данные о взаимодействии, полученные у взрослых пациентов, и предупреждения в разделе «Особые указания» должны быть приняты во внимание для педиатрической популяции.

Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина

Совместное применение ривароксабана и кетоконазола (400 мг один раз в день) или ритонавира (600 мг два раза в день) приводило к повышению средней AUC ривароксабана в 2,6 раза/2,5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1,7 раза/1,6 раза со значительным усилением фармакодинамических эффектов, что может приводить к увеличению риска кровотечения. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти активные вещества являются мощными ингибиторами и CYP3A4, и P-гликопротеина (см. раздел «Особые указания»).
Ожидается, что активные вещества, сильно ингибирующие только один из путей выведения ривароксабана, или CYP3A4, или P-гликопротеин, в меньшей степени увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме. Например, кларитромицин (500 мг два раза в день), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и увеличение C_{max} в 1,4 раза. Взаимодействие с кларитромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел «Особые указания»).
Эритромицин (500 мг три раза в день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, вызывал увеличение средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Взаимодействие с эритромицином считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска.
У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек эритромицин (500 мг три раза в день) вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек эритромицин вызывал увеличение значений средней AUC ривароксабана в 2,0 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина является аддитивным к нарушению функции почек (см. раздел «Особые указания»).
Флуконазол (400 мг один раз в день), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней C_{max} в 1,3 раза. Взаимодействие с флуконазолом считается клинически незначимым для большинства пациентов, но может быть потенциально значимым для пациентов из группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек см. раздел «Особые указания»).
На основании имеющихся ограниченных клинических данных необходимо избегать совместного применения ривароксабана с дронедароном.

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении анти-Ха активности, не сопровождавшийся дополнительными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (ПВ, АЧТВ). Эноксапарин не влиял фармакокинетику ривароксабана.
В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/ингибиторы агрегации тромбоцитов

После совместного применения ривароксабана (15 мг) и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.
Не наблюдалось никаких клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана и 500 мг АСК.
Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном (15 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, за которой следует поддерживающая с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но в подгруппе пациентов наблюдалось значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием P-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.
Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении ривароксабана с НПВП (включая АСК) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения (см. раздел «Особые указания»).

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

Как и в случае применения других антикоагулянтов, возможно увеличение риска кровотечения у пациентов, одновременно применяющих ривароксабан с СИОЗС или СИОЗСН, вследствие влияния этих препаратов на тромбоциты. Результаты клинических исследований ривароксабана продемонстрировали численное повышение больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при совместном применении этих препаратов.

Варфарин

Переход пациентов с АВК 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) увеличивал ПВ/МНО (Neoplastin) в большей степени, чем при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина были аддитивными.
В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов ривароксабана во время переходного периода, в качестве тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение анти-Ха активности, PiCT и HepTest. Начиная с 4-го дня после приема последней дозы варфарина все лабораторные показатели (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ)) отражали только влияние ривароксабана.
В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при $C_{промежут.}$ ривароксабана (спустя 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный момент времени.
Между варфарином и ривароксабаном не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия.

Индукторы CYP3A4

Совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и одновременному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови. Следовательно, необходимо избегать одновременного применения мощных индукторов CYP3A4, кроме случаев, когда пациент находится под тщательным наблюдением на предмет развития признаков и симптомов тромбоза.

Прочая сопутствующая терапия

Клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-гликопротеина), аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-гликопротеина) или омепразолом (ингибитор протонной помпы) не наблюдалось.
Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует CYP3A4.

Влияние на лабораторные параметры

Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, HepTest) в связи со своим механизмом действия (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакодинамика»).

Особые указания

В течение всего периода лечения рекомендуется клиническое наблюдение в соответствии с клинической практикой применения антикоагулянтов.

Риск кровотечения

Как и при приеме других антикоагулянтов, необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Ривароксабан Медисорб, для выявления признаков кровотечения.
Препарат рекомендуется принимать с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения. В случае тяжелого кровотечения прием препарата Ривароксабан Медисорб должен быть прекращен (см. раздел «Передозировка»).
В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, ЖКТ, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений в случаях, когда применимо.
Несколько подгрупп пациентов, указанные ниже, имеют повышенный риск кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов после начала лечения на признаки и симптомы осложнений в виде кровотечений и анемии (см. раздел «Побочное действие»).
При любом необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.
При терапии ривароксабаном не требуется рутинный мониторинг его экспозиции. Тем не менее, измерение концентрации ривароксабана с помощью калиброванного теста для количественного определения анти-Ха активности может оказаться полезным в исключительных случаях, когда информация об экспозиции ривароксабана может быть использована при принятии клинически значимых решений, например, в случае передозировки или экстренного хирургического вмешательства (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом вен головного мозга и венозных синусов, у которых есть инфекция ЦНС (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакодинамика»). Необходимо тщательно оценивать риск кровотечения перед назначением и во время терапии ривароксабаном.

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КлКр <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений. Ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КлКр 15-29 мл/мин. Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов с КлКр <15 мл/мин (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).
Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, получающих сопутствующие препараты, которые увеличивают концентрацию ривароксабана в плазме (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Ривароксабан не рекомендуется к применению у детей и подростков со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ < 50 мл/мин/1,73 $м^2$) в связи с отсутствием клинических данных.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (такими как, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина. Таким образом, эти 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. Клинические данные о сопутствующем системном лечении детей мощными ингибиторами одновременно CYP3A4 и P-гликопротеина отсутствуют (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВП, АСК и ингибиторы агрегации тромбоцитов или СИОЗС и СИОЗСН. Пациентам с риском язвообразования в ЖКТ может быть назначено соответствующее профилактическое лечение (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Другие факторы риска кровотечений

Ривароксабан, как и другие антитромботические средства, не рекомендуется к применению пациентам, имеющим повышенный риск кровотечений, в том числе:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другие заболевания ЖКТ без активного изъязвления, которые потенциально могут привести к осложнениям в виде кровотечений (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациенты с раком

Пациенты со злокачественным заболеванием могут одновременно подвергаться более высокому риску и кровотечения, и тромбоза. Индивидуальная польза антитромботической терапии должна быть сопоставлена 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, ассоциировались с повышенным риском кровотечения во время терапии ривароксабаном.
У пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском кровотечения применение ривароксабана противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Ривароксабан не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Безопасность и эффективность ривароксабана не изучались у пациентов с искусственными клапанами сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение ривароксабана обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Препарат Ривароксабан Медисорб не рекомендуется к применению у данной категории пациентов.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия, включая ривароксабан, не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром. В частности, у пациентов с тройным позитивным антифосфолипидным синдромом (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I) терапия пероральными антикоагулянтами прямого действия может сопровождаться повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией АВК.

Пациенты с ФП неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием

Имеются данные интервенционного клинического исследования, первичной целью которого являлась оценка профиля безопасности у пациентов с ФП неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием. Данные по эффективности у данной популяции ограничены (см. разделы «Фармакологические свойства/Фармакодинамика», «Способ применения и дозы»). Данные по таким пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе отсутствуют.

Пациенты с гемодинамически нестабильной ТЭЛА или пациенты, которым требуется проведение тромболизиса или тромбэктомии из легочной артерии

Ривароксабан не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА, которые гемодинамически нестабильны или могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии из легочной артерии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана при таких клинических ситуациях не установлена.

Спинальная/эпидуральная анестезия или пункция

При выполнении нейроаксиальной анестезии (спинальной/эпидуральной анестезии) или спинальной/эпидуральной пункции у пациентов, получающих антитромботические препараты с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинальной гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу.
Риск этих событий может повышаться при послеоперационном применении постоянных эпидуральных катетеров или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичная или повторная эпидуральная или спинальная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением нейроаксиального вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозировках 15 мг и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.
С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением нейроаксиальной (эпидуральной/спинальной) анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно и должно оцениваться в сравнении со срочностью диагностической процедуры.
Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного $T_{1/2}$, т.е. не ранее чем через 18 часов после последнего приема ривароксабана для молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пациентов пожилого возраста (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»). После извлечения эпидурального катетера должно пройти как минимум 6 часов до приема следующей дозы ривароксабана.
В случае травматичной пункции прием препарата Ривароксабан Медисорб следует отложить на 24 часа.
Данные по времени установки или удаления нейроаксиального катетера у детей, принимающих ривароксабан, отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием препарата Ривароксабан Медисорб и рассмотреть возможность применения парентерального антикоагулянта короткого действия.

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургических вмешательств

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, на основании заключения врача прием препарата Ривароксабан Медисорб 15 мг и 20 мг следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства, если это возможно.
Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.
Прием препарата Ривароксабан Медисорб следует возобновить как можно скорее после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если лечащим врачом установлено, что это позволяет клиническая ситуация и достигнут адекватный гемостаз (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста

Риск кровотечения может увеличиваться с повышением возраста (см. раздел «Фармакологические свойства/Фармакокинетика»).

Дерматологические реакции

При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром), на фоне применения ривароксабана (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты, по-видимому, подвергаются наибольшему риску возникновения этих реакций на ранних этапах лечения: начало реакции в большинстве случаев происходит в течение первых недель лечения. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии каких-либо других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию ривароксабаном.

Информация о вспомогательных веществах

Поскольку препарат Ривароксабан Медисорб содержит лактозу, пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозно-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Ривароксабан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Были зарегистрированы такие НР как обморок (частота: нечасто) и головокружение (частота: часто) (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты, у которых возникают подобные НР, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг и 20 мг.
По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112 или 120 таблеток в банки полимерные для лекарственных средств (в комплекте с крышками) из полиэтилена или полипропилена, или в банки полимерные из полиэтилена или полипропилена с винтовой горловиной и крышкой навинчиваемой из полиэтилена для витаминов и лекарственных средств.
На каждую банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся этикетку.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Срок годности

2 года.
Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °C.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:
Акционерное общество «Медисорб»
Юридический адрес:
614101, Пермский край, г.о. Пермский,
г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1
Адрес места осуществления производства:
Пермский край, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1б

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:
Акционерное общество «Медисорб»
Юридический адрес:
614101, Пермский край, г.о. Пермский,
г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1
Тел/факс: (342) 259-41-41
E-mail: info@medisorb.ru
www.medisorb.ru

МЕДИСОРБ