



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РОЗАРЯ

Торговое название препарата: Розаря

Действующее вещество (МНН): ривароксабан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество:

Таблетки 15 мг: 15 мг ривароксабана;

Таблетки 20 мг: 20 мг ривароксабана;

вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, макрогол, полоксамер, натрия лаурилсульфат, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия стеарил фумарат.

пленочная оболочка: пленкообразующая смесь (гипромеллоза, макрогол, титана диоксид (E171), железа (III) оксид красный (E172), железа (II) оксид желтый (E172) (для 15 мг)

Описание:

Таблетки 15 мг: круглые слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от красновато-оранжевого до коричнево-оранжевого цвета с гравировкой «15» на одной стороне таблетки.

Таблетки 20 мг: круглые слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до темно-розового цвета с гравировкой «20» на одной стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства; прямые ингибиторы фактора Ха.

Код АТХ: B01AF01

Фармакологические свойства

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Ингибирование фактора Ха нарушает внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, подавляя образование тромбина и формирование тромбов. Ривароксабан не ингибирует тромбин (активированный фактор II), и воздействия на тромбоциты выявлено не было.

Фармакодинамика

У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на изменение протромбинового времени, которое тесно коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови (коэффициент корреляции 0,98), если для анализа используется набор Неопластин. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО валидировано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

В клиническом фармакологическом исследовании изменения фармакодинамики ривароксабана у здоровых взрослых добровольцев (n = 22) выявлено влияние однократных доз (50 МЕ/кг) двух разных типов КПК, трехфакторного КПК (факторы II, IX и X) и 4-факторного КПК (факторы II, VII, IX и X). 3-факторный КПК сокращал протромбиновое время с реагентом Неопластин примерно на 1,0 с в течение 30 минут по сравнению с $\approx 3,5$ с при введении 4-факторного КПК. Напротив, 3-факторный КПК оказывал более выраженное и более быстрое общее влияние на нейтрализующие изменения в образовании эндогенного тромбина по сравнению с 4-факторным КПК.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат НерTest; однако эти параметры не

рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. В период лечения препаратом Розаря проводить мониторинг параметров свертывания крови обычно не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть определена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Ха.

Дети

Протромбиновое время (Neoplastin), АЧТВ, и значения концентрации ривароксабана, измеренные с помощью калиброванного количественного анти-фактора Ха теста, тесно коррелируют с концентрациями в плазме крови у детей. Корреляция между концентрацией анти-фактора Ха и плазменной концентрацией является линейной с наклоном, близким к 1. Могут возникать индивидуальные расхождения с более высокими или более низкими значениями концентрации анти-фактора Ха по сравнению с соответствующими концентрациями в плазме крови. В период лечения препаратом Розаря проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется. Однако, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена в мкг/л при помощи калиброванного количественного анти-фактора Ха теста. При использовании анти-фактора Ха теста для количественной оценки концентрации ривароксабана в плазме крови у детей необходимо учитывать нижний предел количественной оценки. Пороговые значения для событий эффективности или безопасности не установлены.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, которым проводится плановое хирургическое вмешательство по протезированию тазобедренного или коленного сустава.

Программа клинических исследований ривароксабана была разработана с целью подтверждения эффективности ривароксабана для профилактики ВТЭ, т. е. проксимального и дистального ТГВ и ТЭЛА у пациентов, которым проводится обширная ортопедическая операция на нижних конечностях. В контролируемых рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях фазы III в рамках программы RECORD приняли участие 9500 пациентов (7050 – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и 2531 – тотальное эндопротезирование коленного сустава). Ривароксабан 10 мг один раз в сутки, применение которого начинали не ранее чем через 6 часов после оперативного вмешательства, сравнивали с эноксапарин 40 мг один раз в сутки, применение которого начинали за 12 часов до операции.

Во всех 3 исследованиях фазы III (см. Таблицу 1) ривароксабан существенно снижал частоту возникновения общей ВТЭ (любой тип, определяемый с помощью венографии, или клинически выраженный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и смерть) и массивной ВТЭ (проксимальный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и смерть, связанная с ВТЭ) – предварительно определенных первичных и основных вторичных конечных точек оценки эффективности. Кроме того, во всех трех исследованиях частота развития клинически выраженной ВТЭ (клинически выраженный ТГВ, ТЭЛА без летального исхода, смерть, связанная с ВТЭ), была ниже по сравнению с пациентами, получавшими эноксапарин.

Основная конечная точка оценки безопасности (обширное кровотечение) характеризовалась сопоставимой частотой развития у пациентов, получавших ривароксабан 10 мг и эноксапарин 40 мг.

Таблица 1: Результаты оценки эффективности и безопасности в клинических исследованиях фазы III

	RECORD 1		RECORD 2		RECORD 3	
Популяция исследования	4541 пациенту было проведено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава		2509 пациентам было проведено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава		2531 пациенту было проведено тотальное эндопротезирование коленного сустава	
Доза	Рива-	Энокса-	Рива-	Энокса-	Рива-	Энокса-

препарата и длительность применения после операции	роксабан 10 мг один раз в сутки 35 ± 4 дня	парин 40 мг один раз в сут 35 ± 4 дня		роксабан 10 мг один раз в сутки 35 ± 4 дня	парин 40 мг один раз в сут 12 ± 2 дня		роксабан 10 мг один раз в сутки 12 ± 2 дня	парин 40 мг один раз в сут 12 ± 2 дня	
ВТЭ, всего	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Массивная 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
Клинически выраженная ВТЭ	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Обширные кровотечения	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Анализ объединенных результатов исследований фазы III подтвердил данные, полученные в отдельных исследованиях, в отношении снижения общей ВТЭ, массивной ВТЭ и клинически выраженной ВТЭ при применении ривароксабана 10 мг один раз в сутки по сравнению с эноксапарином 40 мг один раз в сутки.

Помимо программы исследований фазы III RECORD было проведено пострегистрационное, неинтервенционное, открытое когортное исследование (XAMOS) с участием 17413 пациентов, которым проводили обширную ортопедическую операцию на тазобедренном или коленном суставе, с целью сравнения ривароксабана с другими видами фармакологической тромбопрофилактики (стандартная терапия) в условиях реальной клинической практики. Клинически выраженная ВТЭ возникала у 57 (0,6 %) пациентов в группе ривароксабана (n = 8778) и 88 (1,0 %) пациентов в группе стандартной терапии (n = 8635; отношение риска (OR) = 0,63; 95 % ДИ: 0,43-0,91); популяция оценки безопасности). Обширные кровотечения были зарегистрированы у 35 (0,4 %) и 29 (0,3 %) пациентов, соответственно, в группах ривароксабана и стандартной терапии (OR = 1,10; 95 % ДИ: 0,67-1,80). Таким образом, результаты согласовались с результатами базовых рандомизированных исследований.

Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА

Программа клинических исследований ривароксабана была спланирована с целью демонстрации эффективности ривароксабана при первоначальном и последующем лечении острого ТГВ и ТЭЛА и для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Более 12800 пациентов были исследованы в 4 рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях фазы III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice), и, кроме того, был проведен предварительно запланированный объединенный анализ результатов исследований Einstein DVT и Einstein PE. Общая комбинированная продолжительность лечения во всех исследованиях составляла до 21 месяца.

В исследовании Einstein DVT 3449 пациентов с острым ТГВ получали лечение ТГВ и профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА (пациентов, поступивших с клинически выраженной ТЭЛА, не включали в данное исследование). Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователем.

В первые 3 недели лечения острого ТГВ применяли ривароксабан 15 мг два раза в сутки, затем применяли ривароксабан 20 мг один раз в сутки.

В исследовании Einstein PE 4832 пациента с острой ТЭЛА получали лечение по поводу ТЭЛА и профилактику рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической оценки исследователем.

Для первоначального лечения острой ТЭЛА применяли ривароксабан 15 мг два раза в сутки в течение 3 недель, затем применяли ривароксабан 20 мг один раз в сутки.

Как в исследовании Einstein DVT, так и в исследовании Einstein PE препаратом сравнения являлся эноксапарин, который применяли не менее 5 дней в комбинации с антагонистом витамина К до тех пор, пока показатели протромбиновое время/МНО не достигали терапевтического диапазона ($\geq 2,0$). Лечение продолжали АВК в дозе, скорректированной для поддержания показателей протромбиновое время/МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0.

В исследовании Einstein Extension 1 197 пациентов с ТГВ или ТЭЛА были изучены при проведении профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения составляла дополнительные 6 или 12 месяцев (по клинической оценке исследователем) у пациентов, которые завершили 6-месячное или 12-месячное лечение ВТЭ. Применение ривароксабана 20 мг один раз в сутки сравнивали с плацебо.

В исследованиях Einstein DVT, PE и Extension использовали одинаковые предварительно определенные первичные и вторичные критерии оценки эффективности. Первичным критерием оценки эффективности была клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ, определяемая как комбинация рецидива ТГВ или ТЭЛА с летальным исходом или без него. Вторичный критерий оценки эффективности был определен как комбинация рецидива ТГВ, ТЭЛА без летального исхода и общей смертности.

В исследовании Einstein Choice 3 396 пациентов с подтвержденным клинически выраженным ТГВ и/или ТЭЛА, которые завершили 6-12-месячное антикоагулянтное лечение были изучены на предмет профилактики ТЭЛА с летальным исходом или рецидива клинически выраженного ТГВ или ТЭЛА без летального исхода. Пациенты с показанием к продолжению антикоагулянтного лечения в терапевтической дозе в исследование не включались. Длительность лечения составляла до 12 месяцев в зависимости от индивидуальной даты рандомизации (медиана: 351 день). Применение ривароксабана 20 мг один раз в сутки и ривароксабана 10 мг один раз в сутки сравнивали с применением АСК 100 мг один раз в сутки.

Первичным критерием оценки эффективности была клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ, определяемая как комбинация рецидива ТГВ, ТЭЛА с летальным исходом или без него.

В исследовании Einstein DVT (см. Таблицу 2) ривароксабан был не менее эффективен, чем эноксапарин/АВК по первичному критерию эффективности ($p < 0,0001$ (критерий не меньшей эффективности); ОР = 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (критерий более высокой эффективности)). Предварительно установленная чистая клиническая польза (первичный критерий эффективности плюс обширные кровотечения) была зарегистрирована с ОР 0,67 ((95 % ДИ: 0,47-0,95), номинальное $p = 0,027$) в пользу ривароксабана. Показатели МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем в течение 60,3 % времени при средней продолжительности лечения 189 дней и 55,4 %, 60,1 % и 62,8 % времени, соответственно, в группах 3, 6 и 12 месяцев запланированного лечения. В группе эноксапарина/АВК отсутствовала явная связь между уровнем среднего ТТР по центру (время в заданном диапазоне МНО 2,0-3,0) в терцилях равного размера и частотой возникновения рецидивирующей ВТЭ ($p = 0,932$ для взаимодействия). В наивысшем терциле по центру ОР для ривароксабана в сравнении с варфарином составляло 0,69 (95 % ДИ: 0,35-1,35).

Частота первичного (обширные или клинически значимые необширные кровотечения), а также вторичного критерия оценки безопасности (обширные кровотечения) была сходной в обеих группах лечения.

Таблица 2. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании фазы III Einstein DVT

Популяция исследования Доза препарата и длительность применения	3449 пациентов с клинически выраженным острым ТГВ	
	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месяцев N = 1731	Эноксапарин/АВК ^{b)} 3, 6 или 12 месяцев N = 1718
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Клинически выраженный	14	28

рецидивирующий ТГВ	(0,8 %)	(1,6 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	1 (0,1 %)	0
ТЭЛА со смертельным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Обширное или клинически значимое необширное кровотечение	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Обширные кровотечения	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 не менее 5 дней с одновременным и последующим применением АВК

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность с предварительно установленным ОР = 2,0); ОР = 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (более высокая эффективность)

В исследовании Einstein PE (см. Таблицу 3) ривароксабан был не менее эффективен, чем эноксапарин/АВК с точки зрения первичного критерия оценки эффективности ($p = 0,0026$ (критерий не меньшей эффективности); ОР = 1,123 (0,749-1,684)). Предварительно установленная чистая клиническая польза (первичный критерий эффективности плюс обширные кровотечения) была зарегистрирована с ОР = 0,849 ((95 % ДИ: 0,633-1,139), номинальное значение $p=0,275$). Показатели МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем в течение 63 % времени при средней продолжительности лечения 215 дней и 57 %, 62 % и 65 % времени, соответственно, в группах лечения с запланированной продолжительностью 3, 6 и 12 месяцев. В группе эноксапарина/АВК отсутствовала явная связь между уровнем среднего ТТР по центру (время в заданном диапазоне МНО (Time in Target INR Range) 2,0-3,0) в терцилях равного размера и частотой встречаемости рецидивирующей ВТЭ ($p = 0,082$ для взаимодействия). В наивысшем терциле по центру ОР для ривароксабана в сравнении с варфарином составляло 0,642 (95 % ДИ: 0,277-1,484).

Показатели частоты для первичного критерия оценки безопасности (обширные или клинически значимые необширные кровотечения) были немного ниже в группе лечения ривароксабаном (10,3 % (249/2412)) по сравнению с группой лечения эноксапарином/АВК (11,4 % (274/2405)). Показатели частоты для вторичного критерия оценки безопасности (обширные кровотечения) были ниже в группе ривароксабана (1,1 % (26/2412)) по сравнению с группой эноксапарина/АВК (2,2 % (52/2405)) с ОР = 0,493 (95 % ДИ: 0,308-0,789).

Таблица 3. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании фазы III Einstein PE

Популяция исследования	4832 пациента с острой клинически выраженной ТЭЛА	
	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N = 2419	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N = 2413
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	0	2 ($<0,1$ %)
ТЭЛА со смертельным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	11 (0, 5%)	7 (0,3 %)
Обширное или клинически значимое необширное кровотечение	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)

Обширные кровотечения	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 не менее 5 дней с одновременным и последующим применением АВК

* $p < 0,0026$ (не меньшая эффективность с предварительно установленным ОР = 2,0); ОР = 1,123 (0,749-1,684)

Был проведен предварительно запланированный объединенный анализ исходов в исследованиях Einstein DVT и PE (см. Таблицу 4).

Таблица 4. Результаты оценки эффективности и безопасности в объединенном анализе исследований фазы III Einstein DVT и Einstein PE

Доза препарата и длительность применения	8281 пациент с острым клинически выраженным ТГВ или ТЭЛА	
	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месяцев N = 4150	Эноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месяцев N = 4131
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Клинически выраженные ТЭЛА и ТГВ	1 ($<0,1$ %)	2 ($<0,1$ %)
ТЭЛА со смертельным исходом /смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Обширное или клинически значимое необширное кровотечение	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Обширные кровотечения	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 не менее 5 дней с одновременным и последующим применением АВК

* $p < 0,0001$ (не меньшая эффективность с предварительно установленным ОР = 1,75); ОР = 0,886 (0,661-1,186)

Предварительно установленная чистая клиническая польза – показатель целесообразности назначения лекарственного препарата, который сопоставляет его эффективность и безопасность (первичный критерий эффективности плюс обширные кровотечения) в объединенном анализе была зарегистрирована с ОР = 0,771 ((95 % ДИ: 0,614-0,967), номинальное значение $p = 0,0244$).

В исследовании Einstein Extension (см. Таблицу 5) ривароксабан был эффективнее плацебо с точки зрения первичного и вторичного критериев оценки эффективности. По первичному критерию оценки безопасности (обширные кровотечения) отмечалась не значимая, численно более высокая частота встречаемости этого критерия у пациентов, получавших ривароксабан 20 мг один раз в сутки, по сравнению с плацебо. Вторичные критерии оценки безопасности (обширные или клинически значимые необширные кровотечения) продемонстрировали более высокую частоту у пациентов, получавших ривароксабан 20 мг один раз в сутки, по сравнению с плацебо.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании фазы III Einstein Extension

Популяция исследования	1197 пациентов продолжили лечение и профилактику рецидивирующей ВТЭ
------------------------	---

Популяция исследования	1197 пациентов продолжили лечение и профилактику рецидивирующей ВТЭ	
	Ривароксабан ^{а)} 6 или 12 месяцев N = 602	Плацебо 6 или 12 месяцев N = 594
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
ТЭЛА с летальным исходом/смерть, при которой ТЭЛА нельзя исключить	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Обширные кровотечения	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Клинически значимое необширное кровотечение	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

а) Ривароксабан 20 мг один раз в сутки

* $p < 0,0001$ (более высокая эффективность), OR = 0,185 (0,087-0,393)

В исследовании Einstein Choice (см. Таблицу 6) ривароксабан 20 мг и 10 мг были эффективнее ацетилсалициловой кислоты 100 мг по первичному критерию оценки эффективности. Основным критерий безопасности (обширные кровотечения) был сходен у пациентов, получавших ривароксабан 20 мг и 10 мг один раз в сутки по сравнению с АСК 100 мг.

Таблица 6. Результаты оценки эффективности и безопасности в исследовании фазы III Einstein Choice

Популяция исследования	3396 пациентов продолжили профилактику рецидивирующей ВТЭ		
	Ривароксабан 20 мг один раз в сутки N = 1107	Ривароксабан 10 мг один раз в сутки N = 1127	АСК, 100 мг один раз в сутки N = 1131
Средняя продолжительность лечения [межквартильный диапазон]	349 [189-362] дней	353 [190-362] дней	350 [186-362] дней
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Клинически выраженная рецидивирующая ТЭЛА	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Клинически выраженный рецидивирующий ТГВ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
ТЭЛА со смертельным исходом /смерть, при которой ТЭЛА нельзя	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)

ИСКЛЮЧИТЬ			
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ, ИМ, инсульт или системная эмболия вне ЦНС	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Обширные кровотечения	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Клинически значимое необширное кровотечение	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Клинически выраженная рецидивирующая ВТЭ или обширное кровотечение (чистая клиническая польза)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (более высокая эффективность) ривароксабан 20 мг один раз в сутки в сравнении с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (более высокая эффективность) ривароксабан 10 мг один раз в сутки в сравнении с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР=0,26 (0,14-0,47)

+ ривароксабан 20 мг один раз в сутки в сравнении с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР = 0,44 (0,27-0,71), $p = 0,0009$ (номинально)

++ ривароксабан 10 мг один раз в сутки в сравнении с АСК 100 мг один раз в сутки; ОР = 0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (номинально)

Помимо программы исследований фазы III EINSTEIN было проведено проспективное, неинтервенционное, открытое, когортное исследование (XALIA) с централизованной оценкой исходов, в том числе рецидивов ВТЭ, обширных кровотечений и случаев смерти. 5 142 пациента с острым ТГВ были включены в исследование для оценки долгосрочной безопасности ривароксабана по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией в клинической практике. Частота развития массивных кровотечений, рецидивов ВТЭ и общей смертности на фоне применения ривароксабана составляла 0,7 %, 1,4 % и 0,5 % соответственно. Наблюдались отличия в исходных характеристиках пациентов, включая возраст, наличие злокачественного новообразования и нарушение функции почек. Для учета измеренных исходных различий использовали предварительно определенный стратифицированный анализ показателя предрасположенности, но, несмотря на это, на результаты анализа могут повлиять остаточные искажающие факторы. Скорректированные ОР для сравнения ривароксабана и стандартной терапии по частоте обширного кровотечения, рецидивирующей ВТЭ и общей смертности составляли 0,77 (95 % ДИ: 0,40-1,50), 0,91 (95 % ДИ: 0,54-1,54) и 0,51 (95 % ДИ: 0,24-1,07) соответственно. Данные результаты в клинической практике согласуются с установленным профилем безопасности при применении по данному показанию.

Детская популяция

Лечение ВТЭ и профилактика рецидивов ВТЭ у детей

В общей сложности 727 детей с подтвержденной острой ВТЭ, из которых 528 получали ривароксабан, участвовали в 6 открытых многоцентровых педиатрических исследованиях. Дозирование в зависимости от массы тела у пациентов в возрасте от рождения до 18 лет приводило к воздействию ривароксабана, аналогичному наблюдаемому у взрослых пациентов с ТГВ, получавших ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки, что было подтверждено в исследовании III фазы (см. Фармакокинетика)

Исследование III фазы EINSTEIN Junior представляло собой рандомизированное активно контролируемое открытое многоцентровое клиническое исследование с участием 500 детей (в возрасте от рождения до < 18 лет) с подтвержденной острой ВТЭ.

В исследовании участвовало 276 детей в возрасте от 12 до < 18 лет, 101 ребенок в возрасте от 6 до < 12 лет, 69 детей в возрасте от 2 до < 6 лет и 54 ребенка в возрасте < 2 лет.

Индекс ВТЭ был классифицирован как ВТЭ, связанный с центральным венозным катетером (ЦВК-ВТЭ; 90/335 пациентов в группе ривароксабана, 37/165 пациентов в группе сравнения), тромбоз синусов твердой мозговой оболочки (ТСТМО; 74/335 пациентов в группе ривароксабана, 43/165 пациентов в группе сравнения) и все остальные, включая ТГВ и отек легких (ТЭЛА) (не-ЦВК-ВТЭ; 171/335 пациентов в группе ривароксабана, 84/165 пациентов в группе сравнения). Наиболее частым проявлением индексного тромбоза у детей в возрасте от 12 до < 18 лет был не-ЦВК-ВТЭ у 211 пациентов (76,4%); у детей в возрасте от 6 до < 12 лет и от 2 до < 6 лет ТСТМО был обнаружен у 48 пациентов (47,5%) и 35 пациентов (50,7%) соответственно; а у детей в возрасте до 2 лет ЦВК-ВТЭ был обнаружен у 37 пациентов (68,5%). В группе ривароксабана не было детей < 6 месяцев с ТСТМО. У 22 пациента с ТСТМО была обнаружена инфекция ЦНС (13 пациентов в группе ривароксабана и 9 пациентов в группе сравнения).

ВТЭ была спровоцирована персистирующими, транзиторными или как персистентными, так и преходящими факторами риска у 438 (87,6%) детей.

Пациенты получали начальную терапию НФГ, НМГ или фондапаринукса в терапевтических дозах в течение не менее 5 дней и были рандомизированы 2:1 в группу, получавшую ривароксабан в дозе, скорректированной по массе тела, или в группу сравнения (гепарины, АВК) в течение основного 3-х месячного исследуемого лечения (в течение 1 месяца для детей < 2 лет с ЦВК-ВТЭ). В конце основного исследуемого лечения диагностический визуализирующий тест, который был получен в начале исследования, повторяли, если это было клинически возможно. На этом этапе исследуемое лечение можно было прекратить или, по усмотрению исследователя, продолжить до 12 месяцев (для детей < 2 лет с ЦВК-ВТЭ до 3 месяцев) в целом.

Первичным критерием эффективности была симптоматическая рецидивирующая ВТЭ. Первичным критерием безопасности была комбинация обширных или клинически значимых необширных кровотечений. Все результаты по эффективности и безопасности оценивались централизованно независимым комитетом, не имеющим представления о назначении лечения. Результаты эффективности и безопасности представлены в таблицах 7 и 8 ниже.

Рецидивы ВТЭ возникали в группе ривароксабана у 4 из 335 пациентов и в группе сравнения у 5 из 165 пациентов. Сочетание обширных или клинически значимых необширных кровотечений было зарегистрировано у 10 из 329 пациентов (3%), получавших ривароксабан, и у 3 из 162 пациентов (1,9%), получавших препарат сравнения. Чистая клиническая польза (симптоматическая рецидивирующая ВТЭ плюс обширные кровотечения) была зарегистрирована в группе ривароксабана у 4 из 335 пациентов и в группе сравнения у 7 из 165 пациентов. Нормализация тромботического поражения при повторной визуализации отмечалась у 128 из 335 пациентов, принимавших ривароксабан, и у 43 из 165 пациентов в группе сравнения. Эти результаты были в целом сравнимы между возрастными группами. В группе ривароксабана было 119 (36,2%) детей с любым кровотечением, возникшим во время лечения, в группе сравнения таких детей было 45 (27,8%).

Таблица 7: Результаты эффективности в конце основного периода лечения

Явление	Ривароксабан N=335*	Препарат сравнения N=165*
Рецидивы ВТЭ (первичный критерий эффективности)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Сочетание: симптоматический рецидив ВТЭ + бессимптомное ухудшение при повторной визуализации	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Сочетание: симптоматический рецидив ВТЭ + бессимптомное ухудшение при повторной визуализации	21	19

+ без изменений при повторной визуализации	(6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	(11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
Нормализация при повторной визуализации	128 (38,2%, 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% - 33,0%)
Сочетание: симптоматический рецидив ВТЭ + обширные кровотечения (чистая клиническая польза)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Фатальная или нефатальная легочная эмболия	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% – 3,1%)

*полная выборка для анализа, все дети, которые были рандомизированы

Таблица 8: Результаты безопасности в конце основного периода лечения

	Ривароксабан N=335*	Препарат сравнения N=165*
Сочетание: обширные кровотечения + клинически значимые необширные кровотечения (первичный критерий безопасности)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Обширные кровотечения	0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%)
Любые кровотечения, возникшие во время лечения	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*выборка для анализа безопасности, все дети, которые были рандомизированы и получили как минимум 1 дозу исследуемого препарата.

Профиль эффективности и безопасности ривароксабана был в значительной степени сравним у детей с ВТЭ и у взрослых с ТГВ/ТЭЛА, однако доля пациентов с любым кровотечением была выше в педиатрической популяции с ВТЭ по сравнению со взрослой популяцией с ТГВ/ТЭЛА

Пациенты с АФС с тройной серопозитивностью и высоким риском тромбоэмболических осложнений

В спонсируемом исследователем, рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с заслепленной оценкой конечных точек ривароксабан изучался в сравнении с варфарином у пациентов с тромбозом в анамнезе и с высоким риском тромбоэмболических осложнений, у которых диагностирован АФС (положительный результат для всех трех тестов на АФС (тройная серопозитивность): 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 развития тромбоэмболических событий у пациентов в группе ривароксабана по сравнению с терапией варфарином. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 569 дней. 59 пациентов были рандомизированы в группу ривароксабана в дозе 20 мг (15 мг для пациентов с КК < 50 мл/мин) и 61 пациент – в группу варфарина (МНО 2,0-3,0). Тромбоэмболические осложнения отмечены у 12% пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана (4 случая ишемического инсульта и 3 случая ИМ). У пациентов, рандомизированных в группу варфарина, тромбоэмболические осложнения не были зарегистрированы. Массивное кровотечение зарегистрировано у 4 пациентов (7 %) в группе ривароксабана и у 2 пациентов (3 %) в группе варфарина.

Фармакокинетика

Представленная ниже информация основана на данных, полученных в исследованиях у взрослой популяции.

Абсорбция

Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2-4 часа

после приема таблетки.

После приема внутрь ривароксабан всасывается почти полностью, и его биодоступность при приеме таблеток 2,5 мг и 10 мг – высокая (80-100 %) как натощак, так и после приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} при приеме в дозах 2,5 мг и 10 мг.

В связи со сниженной степенью всасывания биодоступность после приема внутрь таблетки 20 мг натощак составляла 66 %. При приеме ривароксабана в таблетках 20 мг вместе с пищей наблюдалось увеличение среднего значения AUC на 39 % по сравнению с приемом таблеток натощак, что свидетельствует о практически полном всасывании и высокой биодоступности препарата при приеме внутрь. Препарат Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг и 20 мг следует принимать вместе с пищей.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью, коэффициент вариации (CV%) варьирует от 30 % до 40 %.

Всасывание ривароксабана зависит от места его высвобождения в желудочно-кишечном тракте. Снижение на 29 % и 56 % в AUC и C_{max} соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось при введении гранулята ривароксабана, в проксимальный отдел тонкой кишки. Экспозиция препарата также уменьшается при его введении в дистальный отдел тонкой кишки или восходящую ободочную кишку. Поэтому следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции ривароксабана.

Биодоступность (AUC и C_{max}) ривароксабана при приеме внутрь целой таблетки в дозировке 20 мг сопоставима с биодоступностью препарата в виде измельченной таблетки (в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде), а также с биодоступностью препарата при введении через назогастральный зонд с последующим приемом энтерального питания. Учитывая предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, результаты данного исследования биодоступности применимы также и к более низким дозам.

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 в виде таблеток или суспензии для приема внутрь. Не отмечалось разницы ни в скорости ни в степени всасывания между таблетками и суспензией 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.

Распределение

Ривароксабан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови; она составляет приблизительно 92-95 %, в основном ривароксабан связывается с сывороточным альбумином. 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 0 - <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.

Биотрансформация и элиминация

У взрослых пациентов при приеме внутрь приблизительно $\frac{2}{3}$ от полученной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник.

Оставшаяся $\frac{1}{3}$ полученной внутрь дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде 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-gr и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Неизмененный ривароксабан является наиболее важным соединением в плазме крови, 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. После внутривенного введения дозы 1 мг $T_{1/2}$ составляет примерно 4,5 часа. После приема внутрь выведение препарата ограничивается его скоростью всасывания. $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 часов у молодых испытуемых и 11-13 часов – у пациентов пожилого возраста.

Детская популяция

Данные о метаболизме у детей отсутствуют. Данные о фармакокинетике после внутривенного введения ривароксабана детям отсутствуют. CL, оцененный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования у детей (в возрасте от 0 до < 18 лет) после перорального приема ривароксабана, 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 периодов полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанные с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, снижаются с возрастом и колеблются от 4,2 ч у подростков до примерно 3 ч у детей в возрасте 2–12 лет и до 1,9 и 1,6 ч у детей в возрасте 0,5- < 2 лет и младше 0,5 лет соответственно.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика ривароксабана практически линейна при дозах до 15 мг один раз в сутки натощак. При приеме таблеток 10 мг, 15 мг и 20 мг после приема пищи отмечалась пропорциональность принятой внутрь дозе. При применении ривароксабана в более высоких дозах наблюдается ограничиваемое растворением всасывание со снижением биодоступности и скорости всасывания.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пол

У взрослых пациентов не было клинически значимых различий фармакокинетики у мужчин и женщин. Анализ полученных данных не выявил существенных различий в экспозиции ривароксабана у детей разного пола.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста концентрация 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 кажущегося снижения общего и почечного клиренса. Коррекции дозы не требуется.

Масса тела

У взрослых пациентов слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияют на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различие составляет менее 25 %). Коррекции дозы не требуется.

У детей доза ривароксабана определяется в зависимости от массы тела. Анализ данных, полученных для детской популяции, 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 пациентов с циррозом печени и легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза). Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC несвязанного препарата повышалась в 2,6 раз. У таких пациентов также снижалось выведение ривароксабана почками, аналогично пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести. Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести отсутствуют.

Подавление активности фактора Ха увеличивалось в 2,6 раз у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами; показатели протромбинового времени также увеличивались в 2,1 раза. Пациенты со печеночной недостаточностью средней степени тяжести более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией препарата и протромбиновым временем.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечения, включая пациентов с циррозом печени с печеночной недостаточностью класса В и С по классификации Чайлд-Пью. Клинические данные о применении ривароксабана у детей с нарушением функции печени отсутствуют.

Нарушение функции почек

У взрослых пациентов с нарушением функции почек наблюдалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, которая оценивалась по КК.

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин), нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-49 мл/мин) или нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК 15-29 мл/мин) наблюдалось соответственно 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC).

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степенью общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также удлинялось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК < 15 мл/мин отсутствуют. Учитывая высокую степень связывания препарата с белками плазмы крови, диализ неэффективен.

Применение у пациентов с КК < 15 мл/мин противопоказано. Ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с КК 15-29 мл/мин.

Нет клинических данных о применении у детей в возрасте 1 года и старше с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 м²).

Фармакокинетика у пациентов

У взрослых пациентов, получавших ривароксабан для лечения острого ТГВ в дозе 20 мг один раз в сутки, средняя геометрическая концентрация (90 % интервал прогнозирования) через 2-4 часа и примерно через 24 часа после применения (приблизительно соответствует C_{max} и минимальной концентрациям (C_{min}) в интервале дозирования) составляла 215 (22-535) и 32 (6-239) мкг/л соответственно.

У детей с острой ВТЭ, получающих ривароксабан в зависимости от массы тела, что приводит к экспозиции, сходной с таковой у взрослых пациентов с ТГВ, получающих дозу 20 мг один раз в сутки, средние геометрические концентрации (интервал 90%) во временных интервалах выборки, примерно представляющие максимальную и минимальную концентрации в течение интервала между дозами приведены в Таблице 9.

Таблица 9: Сводная статистика (среднее геометрическое (интервал 90 %) равновесных концентраций ривароксабана в плазме (мкг/л) в зависимости от режима дозирования и возраста

Временные интервалы								
раз в сутки	N	12 - < 18 лет	N	6 -< 12 лет				
2,5-4h после	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24h после	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
2 раза в сутки	N	6 -< 12 лет	N	2 -< 6 лет	N	0,5 -< 2 лет		
2,5-4h после	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	н.р.		
10-16h после	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (н.р.)		
три раза в сутки	N	2 -< 6 лет	N	с рождения - < 2 года	N	0,5 -< 2 года	N	с рождения - < 0,5 года
0,5-3h после	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h после	3	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)

Значения ниже нижнего предела количественного определения (НПКО) были заменены на 1/2 НПКО для расчета статистики (НПКО = 0,5 мкг/л).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость – взаимосвязь между концентрацией ривароксабана в плазме крови и рядом фармакодинамических конечных точек (ингибирование активности фактора Ха, протромбиновое время, АЧТВ, НерТест) оценивали после применения широкого диапазона доз (5-30 мг два раза в сутки). Зависимость между концентрацией ривароксабана в плазме крови и активностью фактора Ха была максимально полно описана с помощью модели E_{max} . Что касается протромбинового времени, то модель линейной регрессии, как правило, лучше описывает данные. В зависимости от различных реагентов для определения протромбинового времени наклон кривой существенно различался. При применении реагента Неопластин исходное протромбиновое время составляло около 13 с, а наклон – 3-4 с/(100 мкг/л). Результаты анализов фармакокинетической-фармакодинамической зависимости в фазе II и III согласовались с данными, полученными у здоровых добровольцев.

Показания к применению

Взрослые

Препарат Розаря показан к применению у взрослых.

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Дети

- Лечение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у детей и подростков в возрасте до 18 лет с массой тела от 30 кг после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения у взрослых

Рекомендованная доза препарата Розаря составляет 20 мг один раз в сутки, что также является рекомендованной максимальной суточной дозой.

Продолжительность лечения: терапия должна быть длительной при условии, что польза профилактики инсульта и системной тромбоэмболии превышает риск развития кровотечения.

Действия при пропуске приема препарата

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Розаря и на следующий день продолжить регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом (один раз в сутки).

Не следует удваивать принимаемую дозу, чтобы компенсировать ранее пропущенную дозу.

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 сутки в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в сутки для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Минимальная продолжительность терапии (не менее 3 месяцев) должна быть рассмотрена у пациентов с ТГВ или ТЭЛА, спровоцированными серьезными обратимыми факторами риска (например, предшествующее обширное хирургическое вмешательство или травма). Более длительный период лечения должен быть рассмотрен для пациентов с ТГВ или ТЭЛА, не связанными с серьезными обратимыми факторами риска, у пациентов с неспровоцированным ТГВ или ТЭЛА или у пациентов с ТГВ или ТЭЛА в анамнезе.

При необходимости продления терапии для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА) рекомендованная доза препарата Розаря составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам с высоким риском рецидивирующего ТГВ или ТЭЛА, таким как пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или у которых развился рецидивирующий ТГВ или ТЭЛА при длительном применении препарата Розаря в качестве вторичной профилактики в дозировке 10 мг один раз в сутки, необходимо назначить препарат Розаря в дозировке 20 мг один раз в сутки.

Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательной оценки пользы лечения относительно риска развития кровотечений.

	Продолжительность	Схема приема	Общая суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	От 1 до 21 дня	15 мг два раза в сутки	30 мг
	С 22-го дня	20 мг* один раз в сутки	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг* один раз в сутки или 20 мг** один раз в сутки	10 мг или 20 мг

* в случае необходимости приема препарата в дозе 10 мг следует применять препарат Розаря, выпускаемый в соответствующей дозировке.

** в случае необходимости приема препарата в дозе 20 мг следует применять препарат Розаря, выпускаемый в соответствующей дозировке.

Действия при пропуске приема препарата

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в сутки (1-21 день), пациент должен немедленно принять таблетку препарата Розаря для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата 15 мг два раза в сутки в соответствии с рекомендованным режимом.

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования один раз в сутки, пациент должен немедленно принять таблетку препарата Розаря и на следующий день продолжить регулярный прием

препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Не следует удваивать принимаемую дозу в один день для компенсации пропущенной дозы.

Режим дозирования

Начало терапии препаратом Розаря

Лечение препаратом Розаря у детей и подростков в возрасте до 18 лет должно быть начато после не менее 5 дней начальной парентеральной антикоагулянтной терапии.

Подходящая доза

Дозу препарата Розаря 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 необходимо применять препарат в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь.

На регулярной основе необходимо мониторировать вес ребенка и пересматривать дозу. Это необходимо для обеспечения оптимальной терапевтической дозы. Увеличение дозы должно происходить только на основании изменения массы тела.

Продолжительность лечения

Терапия препаратом Розаря 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 пользу 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.

Действия при пропуске приема дозы

Пропущенную дозу необходимо принять сразу, как только факт пропуска дозы будет установлен, но только если это произошло в тот же день. Если это невозможно, пациент должен пропустить эту дозу и продолжить прием на следующий день в соответствии с предписанием врача. Пациент не должен принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Переход с терапии антагонистами витамина К (АВК) на терапию препаратом Розаря

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, получающих терапию по показанию профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, лечение АВК необходимо прекратить и начать лечение препаратом Розаря при показателе международного нормализованного отношения (МНО) $\leq 3,0$.

При лечении ТГВ и ТЭЛА или профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых пациентов, а также при лечении ВТЭ и профилактике рецидивов ВТЭ у детей следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Розаря при величине МНО $\leq 2,5$.

При переходе пациентов с терапии АВК на терапию препаратом Розаря значения МНО будут ошибочно завышенными после приема препарата Розаря. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Розаря и поэтому не должно использоваться с этой целью.

Переход с терапии препаратом Розаря на терапию АВК

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

У взрослых пациентов, которые переходят с терапии препаратом Розаря на терапию АВК, последние следует принимать непрерывно до тех пор, пока значение МНО не составит $\geq 2,0$. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная начальная доза АВК, в дальнейшем доза АВК определяется в зависимости от величины МНО. Во время одновременного применения препарата Розаря и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы препарата Розаря. После прекращения

применения препарата Розаря значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы.

Детям, переходящим с препарата Розаря на АВК, необходимо продолжать прием препарата Розаря в течение 48 часов после приема первой дозы АВК. После двух дней совместного применения следует измерить величину МНО до приема следующей запланированной дозы препарата Розаря. Совместное применение препарата Розаря и АВК рекомендуется продолжать, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$. После прекращения применения препарата Розаря значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы.

Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на терапию препаратом Розаря

Для пациентов и детей, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата Розаря 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 терапии препаратом Розаря на терапию парентеральными антикоагулянтами

Следует отменить препарат Розаря и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в то время, когда нужно было принять следующую дозу препарата Розаря.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентрации ривароксабана в плазме крови у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 15-29 мл/мин). Для лечения этой категории пациентов препарат Розаря следует применять с осторожностью.

Применение ривароксабана противопоказано у пациентов с КК < 15 мл/мин.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени (КК 30-49 мл/мин) или тяжелой степени тяжести (КК 15-29 мл/мин) рекомендовано следующее дозирование:

- при назначении препарата Розаря с целью профилактики инсульта и системной тромбоэмболии пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки;
- при назначении препарата Розаря с целью лечения ТГВ или ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА рекомендованная доза составляет 15 мг два раза в сутки в первые 3 недели. Затем, когда рекомендованная доза составит 20 мг один раз в сутки, следует рассмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в сутки, если оцениваемый риск развития кровотечений у пациента превышает риск развития рецидива ТГВ или ТЭЛА. Рекомендации по применению дозы 15 мг основаны на ФК-моделировании и не были изучены в данной клинической ситуации.

При применении препарата Розаря в дозировке 10 мг коррекции дозы не требуется.

Не требуется коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин).

Дети

У детей и подростков с легкой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации 50-80 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы не требуется на основании данных исследований во взрослой популяции и ограниченного количества данных в детской популяции.

Препарат Розаря не рекомендуется к применению у детей со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²) в связи с отсутствием клинических данных.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Розаря противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью.

Клинические данные о применении ривароксабана у детей с нарушением функции печени

отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Риск развития кровотечения возрастает с возрастом.

Масса тела

Коррекции дозы у взрослых в зависимости от массы тела не требуется.

Доза у детей определяется в зависимости от массы тела.

Пол

Коррекции дозы в зависимости от пола не требуется.

Кардиоверсия

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

При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение препаратом Розаря должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии. Перед кардиоверсией все пациенты должны подтвердить, что они применяли Розаря в соответствии с рекомендациями. Решение о начале и продолжительности лечения должно приниматься с учетом существующих рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов, которым проводится кардиоверсия.

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

Имеется ограниченный опыт применения сниженной дозы ривароксабана 15 мг один раз в сутки (или ривароксабана 10 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-49 мл/мин)) в комбинации с ингибитором рецептора P2Y12. Рекомендуется продолжать эту схему терапии в течение максимум 12 месяцев после ЧКВ со стентированием у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым требуется терапия антикоагулянтами для приема внутрь.

Через 12 месяцев терапии следует прекратить прием ингибитора рецептора P2Y12 и продолжить монотерапию препаратом Розаря с использованием стандартных дозировок для пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (см. выше подразделы «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения», «Пациенты с нарушением функции почек»).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения у детей и подростков до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Таким образом, препарат Розаря не рекомендован для применения у детей и подростков младше 18 лет.

Способ применения

Взрослые

Внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг следует принимать вместе с пищей.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка препарата Розаря может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом. После приема измельченной таблетки препарата Розаря необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Предварительно измельченная таблетка препарата Розаря может быть введена через назогастральный зонд только после подтверждения положения зонда в желудке.

Измельченная таблетка препарата Розаря может быть введена через назогастральный зонд.

Перед введением препарата Розаря необходимо убедиться, что зонд располагается в желудке. Следует измельчить таблетку и смешать с 50 мл воды, затем ввести через назогастральный зонд. После чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, следует 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 препарата Розаря 15 мг следует немедленно ввести энтеральное питание.

Измельченная таблетка препарата Розаря стабильна в воде в течение 4 часов.

Нет особых требований к утилизации.

Дети с массой тела не менее 30 кг

Внутрь.

Пациент должен проглатывать таблетку с жидкостью. Препарат Розаря следует принимать во время еды. Препарат Розаря следует принимать с интервалом примерно 24 часа.

Если у пациента наблюдается рвота сразу или 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.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, препарат Розаря должен быть принят в форме 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 препарата Розаря может быть введена через назогастральную трубку или желудочный зонд.

Перед введением препарата Розаря необходимо убедиться, что зонд располагается в желудке. Следует измельчить таблетку и смешать с 50 мл воды, затем ввести через назогастральный зонд. После чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. Поскольку абсорбция ривароксабана зависит от места высвобождения действующего вещества, следует 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 препарата Розаря 15 мг следует немедленно ввести энтеральное питание.

Измельченная таблетка препарата Розаря стабильна в воде в течение 4 часов.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Безопасность ривароксабана оценивали в 13 исследованиях III фазы с участием 53 103 пациентов, а также 412 пациентов детского возраста в двух исследованиях фазы II и одном исследовании фазы III, получавших ривароксабан (см. Таблицу 10).

Таблица 10. Число исследуемых пациентов, общая суточная доза препарата и максимальная продолжительность лечения в исследованиях фазы III с участием взрослых и педиатрических пациентов

Показание к применению	Число пациентов*	Общая суточная доза	Максимальная продолжительность лечения
Профилактика венозной тромбозной (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава	6097	10 мг	39 дней
Профилактика ВТЭ у пациентов с соматическими заболеваниями	3997	10 мг	39 дней
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	6790	День 1-21: 30 мг День 22 и далее: 20 мг После минимум 6 месяцев: 10 мг или 20 мг	21 месяц

Лечение венозной тромбоземболии (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 фармакологического действия, эквивалентного таковому у взрослых, получавших 20 мг ривароксабана один раз в день для лечения ТГВ и ТЭЛА	12 месяцев
Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	7750	20 мг	41 месяц
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов после ОКС	10225	5 мг или 10 мг, соответственно, при сопутствующем применении с а АСК или АСК + клопидогрел или тиклопидин	31 месяц
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов с ИБС/ЗПА	18244	5 мг при сопутствующем применении с АСК/10 мг при монотерапии	47 месяцев
	3256**	5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой	24 месяца

* Пациенты получили, как минимум, одну дозу ривароксабана

** Из исследования VOYAGER PAD

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших ривароксабан, были кровотечения (см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже) (Таблица 11). Наиболее частыми регистрируемыми кровотечениями были: носовое кровотечение (4,5 %) и кровотечение из желудочно-кишечного тракта (3,8 %).

Таблица 11. Частота развития кровотечений* и анемии у пациентов, получавших ривароксабан, в завершённых исследованиях III фазы с участием взрослых и педиатрических пациентов.

Показание к применению	Кровотечение	Анемия
Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава	6,8 % пациентов	5,9 % пациентов
Профилактика ВТЭ у нехирургических пациентов	12,6 % пациентов	2,1 % пациентов
Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивов	23 % пациентов	1,6 % пациентов
Лечение венозной тромбоземболии (ВТЭ) и профилактика рецидивов ВТЭ у новорожденных и детей в возрасте до <18 лет после начальной стандартной антикоагулянтной терапии	39,5 % пациентов	4,6 % пациентов

Профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	28 на 100 пациенто-лет	2,5 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ)	22 на 100 пациенто-лет	1,4 на 100 пациенто-лет
Профилактика атеротромботических явлений у пациентов с ИБС/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 исследованиях с применением ривароксабана собирали, регистрировали и анализировали сведения обо всех случаях кровотечений.

** В исследовании COMPASS частота развития анемии была низкой, поскольку применяли селективный подход к сбору информации о нежелательных явлениях.

*** При сборе данных о нежелательных явлениях применялся предустановленный выборочный подход

Из исследования VOYAGER PAD

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости НЛР (нежелательных лекарственных реакций), возникавших у детей и взрослых при применении ривароксабана, приведена в таблице ниже.

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 12. Нежелательные реакции, зарегистрированные у взрослых пациентов в клинических исследованиях III фазы или в пострегистрационном периоде применения**, а также у педиатрических пациентов в двух проявлениях II фазы и одном исследовании III фазы**

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитоз (включая повышение числа тромбоцитов)*, тромбоцитопения	-	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы				
-	Аллергическая реакция, аллергический дерматит, ангионевротический отек и аллергический отек	-	Анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок	-
Нарушения со стороны нервной системы				
Головокружение, головная боль	Внутричерепное и внутричерепное кровоизлияние, обморок	-	-	-
Нарушения со стороны органа зрения				
Кровоизлияние в глаз (в том числе в конъюнктиву глаза)	-	-	-	-

Нарушения со стороны сердца				
-	Тахикардия	-	-	-
Нарушения со стороны сосудов				
Артериальная гипотензия, гематома	-	-	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение, кровохарканье	-	-	-	-
Желудочно-кишечные нарушения				
Кровотечение из десен, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (в том числе ректальное кровотечение), боль в нижней или верхней части живота, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*	Сухость слизистой оболочки полости рта	-	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности трансаминаз плазме крови	Нарушение функции печени, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови*, повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)* в плазме крови	Желтуха, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с сопутствующим повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или без такового), холестаза, гепатит (в том числе гепатоцеллюлярное поражение)	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кожный зуд (в том числе нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожное и подкожное кровоизлияние	Крапивница	-	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Боль в конечности*	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу	-	Компартмент-синдром вследствие

				кровотечения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Кровотечение из мочеполовых путей (в том числе гематурия и меноррагия**), нарушение функции почек (в том числе повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови)	-	-	-	Почечная недостаточность/ острая почечная недостаточность на фоне кровотечения, достаточного, чтобы вызвать гипоперфузию почек
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка*, периферический отек, общий упадок сил (в том числе утомляемость и астения)	Ухудшение самочувствия (включая общее недомогание)	Локализованный отек*	-	-
Лабораторные и инструментальные данные				
-	Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)*, липазы*, амилазы* в плазме крови	-	-	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Послеоперационное кровотечение (в том числе послеоперационная анемия и раневое кровотечение), кровоподтек, раневое отделяемое*	-	Псевдоаневризма сосуда***	-	-

* – наблюдали при профилактике ВТЭ у взрослых пациентов, перенесших плановую хирургическую операцию по протезированию тазобедренного или коленного сустава

** – наблюдали при лечении ТГВ, ТЭЛА и при профилактике рецидивов ТГВ/ТЭЛА; у женщин младше 55 лет: очень часто

**** – наблюдали нечасто при профилактике развития атеротромботических явлений у пациентов после процедуры АКШ

***** – применяли предварительно определенный селективный подход к сбору данных о нежелательных явлениях в отдельных исследованиях III фазы. На основании анализа данных исследований частота нежелательных реакций не повысилась, и никаких новых нежелательных лекарственных реакций идентифицировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Применение ривароксабана, в связи с его фармакологическим механизмом действия, может быть связано с повышением риска развития скрытого или явного кровотечения любой локализации, что может вызвать постгеморрагическую анемию. Признаки, симптомы и степень тяжести (в том числе смерть) будут отличаться в зависимости от локализации и степени выраженности/обширности

кровотечения или анемии (см. раздел «Лечение кровотечения»). В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (т.е. из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей, включая патологическое кровотечение из влагалища или обильное менструальное кровотечение) и анемия чаще возникали при длительном применении ривароксабана по сравнению с лечением АВК. Поэтому для диагностики скрытого кровотечения и количественной оценки клинической значимости явного кровотечения помимо надлежащего клинического наблюдения может быть важно лабораторное исследование уровня гемоглобина/гематокрита, если это будет признано целесообразным. Риск развития кровотечений может быть выше в определенных группах пациентов, например, у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или у пациентов, получающих сопутствующее лечение, влияющее на гемостаз (см. раздел «Риск кровотечений»). Возможно усиление и/или увеличение продолжительности менструального кровотечения. Геморрагические осложнения могут проявляться такими симптомами как слабость, бледность, головокружение, головная боль или необъяснимый отек, одышка и шок неясной этиологии. В некоторых случаях последствиями анемии были симптомы ишемии сердца, такие как боль в грудной клетке или стенокардия.

При применении ривароксабана были зарегистрированы осложнения, возникающие на фоне тяжелого кровотечения, такие как компартмент-синдром и почечная недостаточность, вызванная гипоперфузией. Поэтому при оценке состояния всех пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, следует учитывать риск развития кровотечения.

Дети

Оценка профиля 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. Результаты профиля безопасности были в целом сопоставимыми в группах ривароксабана и препаратов 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 вне зависимости от возраста, 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 в педиатрической популяции чаще, чем во взрослой. 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.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Клинически значимые активные кровотечения.
- Заболевания или состояние с высоким риском развития обширного кровотечения, например, активное или недавно перенесенное изъязвление желудочно-кишечного тракта, злокачественное новообразование с высоким риском развития кровотечений, недавно полученные черепно-мозговая травма или травма спинного мозга, недавно проведенное хирургическое вмешательство на головном мозге, спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное варикозное расширение вен пищевода или подозрение на него, артериовенозная мальформация, сосудистая аневризма или значимая патология сосудов спинного или головного мозга.
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, далтепарин натрия и др.), производными гепарина (фондапаринукс натрия и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатрана этексилат и др.), кроме случаев перехода с или

на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера.

- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией и риском клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).
- Нарушение функции почек тяжелой степени ($КК < 15$ мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют).
- Беременность и период грудного вскармливания.

Лекарственные взаимодействия

Степень межлекарственных взаимодействий ривароксабана с сопутствующей терапией 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 изофермента СYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)

Одновременное применение ривароксабана с кетоконазолом (400 мг один раз в сутки) или ритонавиром (600 мг два раза в сутки) приводило к увеличению среднего показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2,6 раза или 2,7 раза соответственно и увеличению средней максимальной концентрации (C_{max}) ривароксабана в плазме крови в 1,7 раза или 1,6 раза соответственно, со значительным усилением фармакодинамических эффектов данного препарата, что может повышать риск развития кровотечения. Поэтому ривароксабан не рекомендуется применять у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ. Эти препараты являются мощными ингибиторами, и изофермента СYP3A4, и P-gp.

Другие активные вещества, угнетающие хотя бы один из путей элиминации ривароксабана, опосредованный или изоферментом СYP3A4, или P-gp, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Кларитромицин (500 мг два раза в сутки), который считается мощным ингибитором изофермента СYP3A4 и умеренным ингибитором P-gp, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,5 раза и увеличению его средней C_{max} в плазме крови в 1,4 раза. Вероятно, что взаимодействие с кларитромицином будет клинически не значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек).

Эритромицин (500 мг три раза в сутки), который умеренно ингибирует изофермент СYP3A4 и P-gp, приводил к увеличению средней AUC и C_{max} ривароксабана в 1,3 раза. Вероятно, что взаимодействие с эритромицином будет клинически не значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести ($КК 50-80$ мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2,0 раз и C_{max} в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Флуконазол (400 мг один раз в сутки), который считается умеренным ингибитором изофермента СYP3A4, приводил к увеличению средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличению средней C_{max} в 1,3 раза. Вероятно, что взаимодействие с флуконазолом будет клинически не значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов группы высокого риска (для пациентов с нарушением функции почек).

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

Антикоагулянты

После одновременного применения эноксапарина (40 мг однократно) с ривароксабаном (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект, связанный с подавляющим влиянием на активность

анти-фактора Ха без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)). Эноксапарин не влияет на фармакокинетику ривароксабана. В связи с повышением риска развития кровотечения следует соблюдать осторожность, если пациенты одновременно получают другие антикоагулянты.

НПВП/ингибиторы агрегации тромбоцитов

Клинически значимого увеличения показателя времени кровотечения после одновременного приема ривароксабана (15 мг) и 500 мг напроксена не отмечалось. Однако у некоторых пациентов может наблюдаться более выраженный фармакодинамический ответ.

Не отмечались клинически значимые фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия при приеме ривароксабана одновременно с 500 мг АСК.

Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг) не продемонстрировал фармакокинетического взаимодействия с ривароксабаном (15 мг), однако отмечалось существенное увеличение показателя времени кровотечения в подгруппе пациентов, которое не коррелировало со степенью агрегации тромбоцитов, количеством рецепторов к Р-селектину или GPIIb/IIIa.

Следует соблюдать осторожность, если пациенты одновременно применяют НПВП (в том числе АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку данные лекарственные препараты, как правило, повышают риск развития кровотечения.

СИОЗС/СИОЗСН

Как и в случае применения других антикоагулянтов, необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с СИОЗС и СИОЗСН, поскольку применение этих препаратов повышает риск кровотечения. Результаты клинических исследований продемонстрировали численное повышение больших и небольших клинически значимых кровотечений во всех группах лечения при одновременном применении этих препаратов.

Варфарин

Переход пациентов с терапии АВК – варфарином (МНО = от 2,0 до 3,0) на терапию ривароксабаном (20 мг) или с терапии ривароксабаном (20 мг) на терапию варфарином (МНО = от 2,0 до 3,0) увеличивались показатели протромбинового времени/МНО (Неопластин) 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-фактора Ха, протромбиназо-индуцированное время свертывания и НЕР-тест. Начиная с 4 дня после прекращения применения варфарина все лабораторные показатели (в том числе протромбиновое время, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и 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 первой дозы ривароксабана), так как в данный момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение ривароксабана с мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-гр рифампицином приводило к уменьшению AUC ривароксабана в среднем приблизительно на 50 % с параллельным снижением его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение ривароксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами Зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения ривароксабана с мощными индукторами CYP3A4, если только пациент не находится под тщательным медицинским наблюдением на предмет выявления симптомов тромбоза.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Не отмечалось клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат изофермента CYP3A4), дигоксином (субстрат P-gp), аторвастатином (субстрат изофермента CYP3A4 и P-gp) либо омепразолом (ингибитор протонной помпы). Ривароксабан не ингибирует основные изоформы цитохрома (например, изофермент CYP3A4) и не индуцирует их.

Не было выявлено клинически значимого взаимодействия с пищей.

Лабораторные параметры

Учитывая механизм действия, ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ, НерТест).

Особые указания

В ходе лечения рекомендовано клиническое наблюдение в соответствии с рекомендациями применения антикоагулянтов.

Риск развития кровотечений

Как и при приеме других антикоагулянтов, необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Розаря, для выявления признаков кровотечения. Следует принимать препарат с осторожностью при состояниях, сопровождающихся повышенным риском развития кровотечения.

В случае тяжелого кровотечения прием препарата Розаря должен быть прекращен.

В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном на фоне монотерапии или двойной антиагрегантной терапии. 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, которые будут сочтены допустимыми.

Некоторые подгруппы пациентов, указанные ниже, подвержены повышенному риску кровотечения. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием таких пациентов после начала лечения с целью своевременного выявления признаков и симптомов осложнений в виде кровотечений и анемии.

Следует проводить поиск источника вероятного кровотечения при любом необъяснимом снижении уровня гемоглобина в крови или артериального давления.

Терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга 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.

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с тромбозом церебральных вен и синус-тромбозом, у которых есть инфекция ЦНС. Необходимо тщательно оценивать риск кровотечения перед и во время терапии ривароксабаном.

Нарушение функции почек

Ривароксабан следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме крови.

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме крови может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Ривароксабан должен применяться с осторожностью у пациентов с КК 15-29 мл/мин.

Ривароксабан противопоказан к применению у пациентов с КК < 15 мл/мин.

Ривароксабан не рекомендуется к применению у детей и подростков со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²) в связи с отсутствием клинических данных.

Одновременное применение других лекарственных средств

Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются мощными ингибиторами изофермента 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 CYP3A4 и P-гликопротеина отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов (т. е. антиагреганты), другие антитромботические препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

У пациентов с риском развития язвообразования в желудочно-кишечном тракте может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

Другие факторы повышенного риска развития кровотечения

Препарат Розаря, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять при лечении пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, в том числе:

- врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- другое заболевание желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которое может потенциально привести к кровотечению, как к осложнению (например, воспалительное заболевание кишечника, эзофагит, гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
- сосудистая ретинопатия;
- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.

Пациенты со злокачественными новообразованиями

Кровотечение во время антитромботической терапии может выявить ранее неизвестное злокачественное новообразование, в частности, в желудочно-кишечном тракте или мочеполовой системе. Пациенты со злокачественным новообразованием могут одновременно подвергаться более высокому риску развития кровотечения и тромбоза. Следует индивидуально оценивать соотношение пользы антитромботической терапии с риском развития кровотечения у пациентов с активным злокачественным новообразованием в зависимости от локализации опухоли, противоопухолевой терапии и стадии заболевания. Злокачественные новообразования, расположенные в желудочно-кишечном тракте или мочеполовой системе, ассоциированы с повышенным риском развития кровотечения во время терапии ривароксабаном.

У пациентов со злокачественными новообразованиями с высоким риском развития кровотечения применение ривароксабана противопоказано.

Пациенты с искусственным клапаном сердца

Основываясь на данных рандомизированного контролируемого сравнительного клинического исследования терапии ривароксабаном и антитромбоцитарной терапии, препарат Розаря не следует применять для профилактики тромбозов у пациентов, недавно перенесших транскатетерное протезирование аортального клапана. Безопасность и эффективность применения ривароксабана не изучались у пациентов с искусственным—клапаном сердца, следовательно, нет данных, подтверждающих, что его применение обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. Таким пациентам не рекомендуется применение препарата Розаря.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

Применение антикоагулянтов прямого действия не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован АФС. В частности, у пациентов с устойчивым тройным

позитивным АФС (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину I), поскольку терапия ривароксабаном сопровождается повышенной частотой рецидивов тромботических событий в сравнении с терапией АВК.

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесшим ЧКВ со стентированием

Были получены клинические данные интервенционного исследования, основная цель которого состояла в оценке безопасности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесшим ЧКВ со стентированием. Данные по эффективности в этой популяции ограничены. Данные по таким пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе отсутствуют.

Гемодинамически нестабильные пациенты с ТЭЛА или пациенты, нуждающиеся в проведении тромболиза или тромбэктомии

Препарат Розаря не рекомендован в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с ТЭЛА, которые являются гемодинамически нестабильными или которые могут нуждаться в проведении тромболиза или тромбэктомии, т. к. безопасность и эффективность ривароксабана в данных клинических состояниях не установлены.

Спинальная/эпидуральная анестезия или спинномозговая пункция

При выполнении эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному или постоянному параличу.

Риск этих осложнений повышается при послеоперационном применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск осложнений. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или 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 относительный риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана 15 мг в таких ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и выполнением 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 слабый¹. Однако точное время достижения достаточно слабого антикоагулянтного эффекта у каждого отдельного пациента неизвестно и должно оцениваться в сравнении со срочностью диагностической процедуры.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного периода полувыведения ($T_{1/2}$), т. е. не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы препарата Розаря для молодых взрослых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пациентов пожилого возраста. Препарат Розаря следует назначать не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматичной пункции прием препарата Розаря следует отложить на 24 часа.

Данные по времени установки или удаления нейроаксиального катетера у детей, принимающих ривароксабан, отсутствуют. В таких случаях следует прекратить прием ривароксабана и рассмотреть парентеральный антикоагулянт короткого действия.

Рекомендации по дозированию до и после инвазивных процедур и хирургического вмешательства

При необходимости проведения инвазивной процедуры или хирургического вмешательства по возможности прием препарата Розаря 15 мг следует прекратить по крайней мере за 24 часа до вмешательства на основании клинической оценки состояния пациента врачом. Если процедуру нельзя отложить, необходимо провести сравнительную оценку повышенного риска кровотечения и необходимости срочного вмешательства.

Прием препарата Розаря следует возобновить, как только это будет возможно, после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, если позволяет клиническая ситуация и при наличии адекватного гемостаза.

Пациенты пожилого возраста

Риск развития кровотечения может увеличиваться с увеличением возраста пациента.

Кожные реакции

При проведении пострегистрационных наблюдений сообщалось о случаях возникновения тяжелых кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), ассоциированных с применением ривароксабана. Риск возникновения кожных реакций у пациентов наиболее высок в начале лечения; в большинстве случаев кожные реакции развиваются в течение первых недель терапии. Применение ривароксабана следует прекратить при первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, нарастающей интенсивности и/или образовании волдырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности в сочетании с поражением слизистой оболочки.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Безопасность и эффективность применения ривароксабана у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту ривароксабан противопоказан при беременности.

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

Лактация

Сведения о проникновении ривароксабана в грудное молоко человека отсутствуют. Фармакодинамические данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении ривароксабана в грудное молоко. Препарат Розаря противопоказан в период грудного вскармливания. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Розаря.

Фертильность

Специфических исследований ривароксабана по оценке фертильности у человека не проводили. Исследования показали, что ривароксабан не оказывает влияния на мужскую и женскую фертильность у крыс.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Препарат Розаря практически не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При применении ривароксабана отмечались случаи обмороков (с частотой: нечасто) и головокружения (с частотой: часто), которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами. Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять транспортными средствами или другими механизмами

Передозировка

Симптомы

У взрослых пациентов были зарегистрированы редкие случаи передозировки при применении ривароксабана в дозах до 1960 мг. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет развития кровотечений или других неблагоприятных. В связи с ограниченным всасыванием препарата ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего повышения средней экспозиции препарата в плазме крови при применении сверхтерапевтических доз ривароксабана, равных 50 мг и выше.

Данные о случаях передозировки у детей ограничены. Данные о дозах, превышающих терапевтические, у детей отсутствуют. Специфического антидота, противодействующего фармакодинамическим эффектам ривароксабана, не существует.

В случае передозировки препаратом Розаря можно применять активированный уголь для уменьшения всасывания препарата.

Лечение кровотечения

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или при необходимости вообще отменить лечение данным препаратом. $T_{1/2}$ ривароксабана у взрослых составляет приблизительно от 5 до 13 часов. Период полувыведения у детей, спрогнозированный с помощью популяционного фармакокинетического моделирования, короче, чем у взрослых. Лечение должно быть подобрано индивидуально в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости может быть проведено соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с применением процедур контроля за продолжением кровотечения, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитарной массы.

Если не представляется возможным контролировать кровотечение с помощью приведенных выше мероприятий, следует рассмотреть возможность введения специфического препарата для нейтрализации ингибиторов фактора Ха, который оказывает антагонистическое действие на фармакодинамический эффект ривароксабана, либо специфического прокоагулянтного нейтрализующего препарата обратного действия такого как концентрат протромбинового комплекса (КПК), концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (r-FVIIa). Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан весьма ограничен. Эта рекомендация также основана на ограниченных доклинических данных. Следует рассмотреть возможность повторного введения и титрования дозы рекомбинантного фактора VIIa в зависимости от интенсивности кровотечения. При обширных кровотечениях следует рассмотреть возможность консультации гематолога.

Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на антикоагулянтную активность ривароксабана. Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих ривароксабан. Отсутствует опыт применения данных препаратов у детей, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт системного гемостатического применения десмопрессина у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствуют. Учитывая высокий уровень связывания с белками плазмы крови, ривароксабан не выводится с помощью диализа.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, 20 мг.

По 14 таблеток в блистере из прозрачного комбинированного материала ПВХ/ПВДХ/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 1, 2 или 3 блистера (по 14 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C, в оригинальном блистере.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

Республика Узбекистан, 100015, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14

Тел.: +99878 150 2828; +99878 150 2929

Факс: +99878 150 10 44