РОКСАЛАН

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: Роксалан.
Международное непатентованное название:
ривароксабан.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Ривароксабан 10 мг
Вспомогательные вещества q.s.
Красители: оксид железа UPS NF (красный), диоксид титана BP
Фармакотерапевтическая группа:
Антикоагулянт - прямой ингибитор фактора Ха.
Код АТХ: B01AF01.
Фармакологические свойства:
Механизм действия:
Ривароксабан - высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.
Активация фактора Х с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор Ха является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин. В результате эти реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Ха катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило название "тромбинового взрыва". Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Ха увеличивается в 300 000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Ха, что обеспечивает резкий скачок в уровне тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха могут остановить "тромбиновый взрыв". Таким образом, ривароксабан оказывает влияние на результаты некоторых специфических или общих лабораторных исследований, применяемых для оценки свертывающих систем.
Фармакодинамические эффекты
У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и хорошо коррелирует с концентрациями в плазме (r=0,98), если для анализа используется набор Neoplastin. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.
У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95-процентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 1-4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 секунд у пациентов, принимающих 20 мг 1 раз в сутки, и от 10 до 50 секунд у пациентов с почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин), принимающих 15 мг 1 раз в сутки.
У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95-процентили для протромбинового времени (Neoplastin) через 2-4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд у пациентов, принимающих 15 мг 2 раза в сутки, и от 15 до 30 секунд у пациентов, принимающих 20 мг 1 раз в сутки.
Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Также, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Ха.
В период лечения препаратом Роксалан проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.
У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT на ЭКГ под влиянием ривароксабана не наблюдалось.
Фармакокинетика:
После приема внутрь ривароксабан быстро всасывается, абсолютная биодоступность высокая и составляет 80–100%. Cmax в плазме достигается через 2-4 ч. Прием пищи не влияет на AUC и Cmax ривароксабана. При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечено изменения AUC и Cmax.
В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. При приеме ривароксабана 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. Препарат Роксалан 20 мг следует принимать во время еды.
Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (коэффициент вариабельности) составляет 30-40%, за исключением дня проведения и следующего дня после операции, когда изменчивость является высокой (70%).
В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Vd – умеренный, Vss составляет приблизительно 50 л.
Ривароксабан выводится преимущественно в форме метаболитов (приблизительно 2/3 дозы), причем половина из них выводится почками, а другая половина – с калом. 1/3 применяемой дозы подвергается прямой экскреции почками в виде неизмененного вещества, как полагают, преимущественно путем активной почечной секреции. Метаболизм ривароксабана происходит при участии изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также ферменты, независимых от системы цитохрома P450. Основными участником биотрансформации является морфолиновая группа, подвергающаяся окислительному разложению, и амидные группы, подвергающиеся гидролизу.
По данным in vitro, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и BCR-P (белка резистентности к раку молочной железы). Неизмененный ривароксабан является наиболее значимым соединением в плазме крови человека, активные циркулирующие метаболиты в плазме крови не выявлены. Системный клиренс ривароксабана составляет около 10 л/ч. Конечный T1/2 у пациентов молодого возраста составляет 5-9, у пациентов пожилого возраста - 11-13 ч.
У пациентов пожилого возраста концентрации ривароксабана в плазме крови выше, чем у пациентов молодого возраста, среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у пациентов молодого возраста, в основном вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса.
У пациентов лиц с легким (КК ≤80–50 мл/мин), среднетяжелым (КК ≤50–30 мл/мин) или тяжелым (КК ≤30–15 мл/мин) нарушением функции почек значения AUC были в 1,4, 1,5 и 1,6 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Соответствующее повышение фармакодинамического эффекта было более выраженным.
Показания к применению:
- профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.
- профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА.

Противопоказания:
- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным компонентам препарата;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, дальтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т.ч. варфарин, апиксабан, дабигатран), 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, которая обусловливает клинически значимый риск кровотечения;
- тяжелая степень нарушения функции почек (КК <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены);

С осторожностью следует применять препарат:
при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); при лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 15-29 мл/мин); у пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, НПВП, антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН); ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром); пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.
Беременность и период лактации:
Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плацентарный барьер, ривароксабан противопоказан при беременности.
Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.
Данные о применении ривароксабана для лечения женщин в период грудного вскармливания отсутствуют. Препарат Роксалан можно применять только после отмены грудного вскармливания.
Способ применения и дозы:
Внутрь, независимо от приема пищи.
Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетку Роксалан можно измельчить и смешать с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом внутрь.
Измельченную таблетку Роксалан можно ввести через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом препарата. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда.
Профилактика ВТЭ у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим операциям на нижних конечностях:
Рекомендуется назначать по 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Начальную дозу следует принять через 6-10 ч после операции при условии достигнутого гемостаза.
Продолжительность лечения:
5 недель - после большой операции на тазобедренном суставе;
2 недели - после большой операции на коленном суставе.
Действия при пропуске приема препарата
В случае пропуска приема препарата пациенту следует принять таблетку препарата Роксалан дозировкой 10 мг немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в сутки, как и ранее.
Профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА
После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА рекомендованная доза препарата Роксалан составляет 10 мг 1 раз в сутки или 20 мг 1 раз в сутки, в зависимости от индивидуального соотношения риска рецидива ТГВ или ТЭЛА и риска кровотечения.
Таблица 1

Период	Схема приема	Суммарная суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА		
От 1 до 21 дня	15 мг 2 раза/сут	30 мг
После 22 дня	20 мг 1 раз/сут	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА		
После как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг 1 раз/сут или 20 мг 1 раз/сут	10 мг или 20 мг

Препарат Роксалан в дозировке 20 мг следует принимать во время еды, в дозировке 10 мг - независимо от приема пищи.
Действия при пропуске приема препарата
Необходимо следовать назначенной схеме приема препарата.
В случае пропуска приема препарата при назначении препарата Роксалан в дозе 15 мг 2 раза в сутки, следует немедленно принять пропущенную таблетку, чтобы обеспечить прием суммарной суточной дозы препарата, составляющей 30 мг. Таким образом, принять в один прием сразу 30 мг ривароксабана. На следующий день необходимо продолжить лечение в соответствии с рекомендованной схемой приема препарата.
В случае пропуска приема препарата при назначении препарата Роксалан 1 раз в сутки следует немедленно принять пропущенную таблетку, чтобы обеспечить прием суточной дозы препарата. На следующий день необходимо продолжить лечение в соответствии с рекомендованной схемой приема препарата.
Отдельные группы пациентов
Коррекция дозы в зависимости **от возраста пациента (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической принадлежности** не требуется.
Безопасность и эффективность применения **у детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлены.
Пациенты с нарушением функции печени
Ривароксабан противопоказан пациентам ***с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией,*** которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Пациентам с другими заболеваниями печени изменения дозы не требуются. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с ***печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью),*** указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для пациентов ***с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью)*** клинические данные отсутствуют.
Пациенты с нарушением функции почек
Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у пациентов ***с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 15-29 мл/мин)***. Для этой категории пациентов препарат Роксалан следует применять с осторожностью.
Применение ривароксабана не рекомендуется у пациентов ***с КК <15 мл/мин.***
- При назначении препарата Роксалан с целью профилактики ВТЭ пациентам, подвергающимся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях, ***с легкой или средней степенью нарушения функции почек (КК 50-80 мл/мин или 30-49 мл/мин,*** соответственно), коррекция дозы не требуется.
- При назначении препарата Роксалан с целью лечения и профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА пациентам ***с легкой степенью нарушения функции почек (КК 50-80 мл/мин)*** коррекция дозы не требуется. Пациентам ***со средней (КК 30-49 мл/мин) или тяжелой (КК 15-29 мл/мин)*** степенью нарушения функции почек следует принимать препарат Роксалан в дозе 15 мг 2 раза/сут на протяжении первых 3 недель. Впоследствии, когда рекомендуемая доза препарата Роксалан составит 20 мг 1 раз/сут, следует предусмотреть снижение дозы до 15 мг 1 раз/сут, если риск возникновения кровотечения выше риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА. При применении препарата Роксалан в дозировке 10 мг коррекция дозы не требуется.

Примечание: Информация о применении препарата Роксалан в дозе 10 мг 1 раз/сут пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента и имеющих среднюю степень нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин), размещена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Роксалан 20 мг.
Перевод пациентов с лечения антагонистами витамина К (АВК) на препарат Роксалан
При переводе пациентов с АВК на Роксалан, значения МНО будут ложно повышенными после приема препарата Роксалан. Поэтому показатель МНО не следует использовать для контроля антикоагулянтного эффекта Роксалан.
При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Роксалан при величине МНО ≤ 3.
При ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение препаратом Роксалан при величине МНО ≤ 2.5.
Переход с препарата Роксалан на лечение антагонистами витамина К (АВК)
Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Роксалан на АВК. В переходный период, связанный с переводом на другой противосвертывающий препарат, необходимо обеспечить непрерывный и достаточный антикоагулянтный эффект. Следует иметь в виду, что Роксалан может способствовать повышению показателя МНО.
При переводе пациента с Роксалан на АВК, оба препарата следует давать одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет ≥2. В течение первых двух дней переходного периода следует применять стандартную дозу АВК, а впоследствии руководствоваться значением МНО. В период совместного приема Роксалан и АВК МНО следует определять не ранее чем через 24 ч после предыдущего приема, но до приема следующей дозы Роксалан. После отмены препарата Роксалан определение МНО с достаточной степенью надежности возможно через 24 ч после приема последней дозы препарата.
Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Роксалан
У пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение препарата Роксалан следует начинать за 0-2 ч до времени, следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, в/в введения нефракционированного гепарина).
Перевод с препарата Роксалан на парентеральные антикоагулянты
Следует отменить препарат Роксалан и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу препарата Роксалан.
Побочное действие:
Учитывая фармакологический механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любого органа или ткани, что может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможность летального исхода) будут отличаться в зависимости от локализации и степени тяжести или продолжительности кровотечения. Риск кровотечений может повышаться в определенных групп пациентов, например пациентов с неконтролируемой тяжелой АГ и/или у пациентов, принимающих препараты, оказывающие влияние на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, астенией, бледностью, головокружением, головной болью или отеком неясной этиологии. Поэтому при оценке состояния пациента, получающего антикоагулянты, необходимо оценить вероятность возникновения кровотечения.
Со стороны кроветворной и лимфатической системы: часто - анемия; иногда - тромбоцитемия.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - послепроцедурные кровоизлияния (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны); иногда - тахикардия, артериальная гипотензия (включая гипотензию при проведении процедур), кровоизлияние (включая гематомы и редкие случаи кровоизлияний в мышцы), желудочно-кишечные геморрагии (включая гемétемезис, кровоточивость десен, кровотечение из прямой кишки, гематурию, кровянистые выделения из половых путей, носовые кровотечения).
Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота; редко - запор, диарея, боль в области брюшной полости, чувство дискомфорта в желудке, диспептические явления, сухость во рту, рвота; редко - нарушение функции печени.
Прочие: иногда - локализованный или периферический отек, утомляемость, слабость, астения, лихорадка.
Аллергические реакции: иногда - крапивница (включая случаи генерализованной крапивницы); редко - аллергический дерматит.
Со стороны ЦНС: иногда - головокружение, головная боль, синкопальные состояния.
Со стороны костно-мышечной системы: иногда - боль в конечностях.
Дерматологические реакции: иногда - зуд (включая случаи генерализованного зуда), высыпания на коже.
Со стороны мочевыделительной системы: иногда - почечная недостаточность (повышение в крови уровня креатинина, мочевины).
Со стороны лабораторных исследований: часто - повышение уровня ЛДГ, повышение уровня ААТ и ААТ; иногда - повышение уровней липазы, амилазы, билирубина крови, уровня ЩФ; редко - повышение уровня конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении печеночных трансаминаз или без него).
Передозировка:
Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении в дозах, превышающих терапевтические (≥50 мг).
Лечение: специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.
Лечение кровотечений
Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить лечение данным препаратом. T1/2 ривароксабана составляет приблизительно 5-13 ч. Лечение следует подбирать индивидуально в зависимости от тяжести и локализации кровотечения.

При необходимости можно применять соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.
Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты, такие как концентрат протромбинового комплекса, активированный концентрат факторов протромбинового комплекса или рекомбинантный VIIa фактор. Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен.
Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.
Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами:
Фармакокинетическое взаимодействие
Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также - путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Bcrp (P-гликопротеина/белка устойчивости к раку молочной железы).
Ингибирование CYP
Ривароксабан не ингибирует CYP3A4 или любые другие основные изоферменты CYP.
Индукция CYP
Ривароксабан не индуцирует CYP3A4 или любые другие основные изоферменты CYP.
Влияние на ривароксабан
Одновременное применение ривароксабана и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса ривароксабана и, таким образом, значительно увеличить его системное воздействие.
Совместное применение ривароксабана и противогрибкового средства из группы азолов кетоконазола (400 мг 1 раз/сут), являющегося мощным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,6 раза и увеличению средней Cmax ривароксабана в 1,7 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата.
Совместное назначение ривароксабана и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза/сут), являющегося мощным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2,5 раза и увеличению средней Cmax ривароксабана в 1,6 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинами-ческого действия препарата. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов или ингибиторами протеазы ВИЧ.
Кларитромицин (500 мг 2 раза/сут), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1,5 раза и Cmax ривароксабана в 1,4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и Cmax и считается клинически незначимым.
Эритромицин (500 мг 3 раза/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC и Cmax ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и Cmax и считается клинически незначимым.
У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КК 50-80 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза/сут) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1,8 раза и Cmax в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин) эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2,0 раза и Cmax в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии.
Флуконазол (400 мг 1 раз/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней Cmax в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и Cmax считается клинически незначимым.
Следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.
Совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме. Уменьшение концентрации ривароксабана в плазме признано клинически незначимым. Мощные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью.
Фармакодинамическое взаимодействие
После одновременного применения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммированный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммированными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.
В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами.
Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном (15 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но в подгруппе пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием P-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.
После совместного применения ривароксабана (15 мг) и напроксена (500 мг) клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.
Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении ривароксабана с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения.
Переход пациентов с варфарина (МНО от 2 до 3) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2 до 3) увеличивал протромбиновое время/МНО (Неопластин) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина 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-Ха, PiCT и HepTest®. Начиная с 4-го дня после прекращения применения варфарина все результаты анализов (в т.ч. ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только влияние ривароксабана.
В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при Спромежут. ривароксабана (спустя 24 ч после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный период.
Между варфарином и ривароксабаном не было зарегистрировано никакого фармакокинетического взаимодействия.
Лекарственное взаимодействие ривароксабана с АВК фениндионом не изучалось. Рекомендуется по мере возможности избегать перевода пациентов с терапии ривароксабаном на терапию АВК фениндионом и наоборот.
Имеется ограниченный опыт перевода пациентов с терапии АВК аценокумаролом на ривароксабан.
Если возникает необходимость перевести пациента с терапии ривароксабаном на терапию АВК фениндионом или аценокумаролом, то следует соблюдать особую осторожность, в период совместного приема ривароксабана и АВК ежедневный контроль фармакодинамического действия препаратов (МНО, протромбиновое время) должен проводиться непосредственно перед приемом следующей дозы ривароксабана. Если возникает необходимость перевести пациента с терапии АВК фениндионом или аценокумаролом на терапию ривароксабаном, то следует соблюдать особую осторожность, контроль фармакодинамического действия препаратов при этом не требуется.
Как и в случае применения других антикоагулянтов, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении ривароксабана с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (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 совместном применении этих препаратов.
Взаимодействия не выявлено
Никакого фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-гликопротеина) не выявлено.
Совместное применение с ингибитором протоновой помпы омепразолом, блокатором гистаминовых H2-рецепторов ранитидином, антацидами алюминия гидроксидом/магния гидроксидом, напроксеном, клопидогрелом или эноксапарином не влияет на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.
Не наблюдалось никакого клинически значимого фармакокине-тического или фармакодинамического взаимодействия при совместном применении ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг.
Влияние на лабораторные параметры
Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ, Hep-Test®) в связи со своим механизмом действия.
Особые указания:
Применение сопутствующих препаратов
Ривароксабан не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов (например, кетоконазол) или ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, ритонавиром). Эти препараты являются сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина. Таким образом, данные 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. Однако противогрибковый препарат группы азолов флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное действие на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.
Нарушение функции почек
Ривароксабан следует с осторожностью применять у пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме.
У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышена (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому вследствие наличия указанного основного заболевания, у таких пациентов имеется повышенный риск развития как кровотечений, так и тромбозов. В связи с ограниченным количеством клинических данных ривароксабан следует применять с осторожностью у пациентов с КК 15-29 мл/мин.
Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение препарата Роксалан не рекомендуется у таких пациентов.
За пациентами с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения, а также пациентами, получающими сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов или ингибиторами ВИЧ-протеаз, необходимо проводить тщательное наблюдение на предмет наличия признаков кровотечения после начала лечения.
Риск кровотечения
Как и при приеме других антикоагулянтов необходимо тщательно наблюдать пациентов, принимающих препарат Роксалан, для выявления признаков кровотечения.
В случае тяжелого кровотечения прием препарата Роксалан должен быть прекращен.
В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (а именно: кровотечение из носа, десен, ЖКТ, мочеполовой системы, включая аномальное вагинальное или усиленное менструальное кровотечение) и анемия наблюдались чаще при длительном лечении ривароксабаном по сравнению с лечением АВК. Таким образом, в дополнение к надлежащему клиническому наблюдению, лабораторное исследование гемоглобина/гематокрита может быть значимым для выявления скрытых кровотечений и количественной оценки клинической значимости явных кровотечений, которые будут сочтены допустимыми.
Роксалан, как и другие антитромботические средства, следует с *осторожностью* применять у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в т.ч.: пациентов с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям; пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией; пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; пациентов, недавно перенесших язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; пациентов с сосудистой ретинопатией; пациентов, недавно перенесших внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние; пациентов с патологией сосудов головного или спинного мозга; пациентов, недавно перенесших операцию на головном, спинном мозге или глазах; пациентов с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.
Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВП, ингибиторы агрегации тромбоцитов, другие антитромботические препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).
Пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.
При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения.
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.
Пациенты с искусственными клапанами сердца
Основываясь на данных рандомизированного контролируемого клинического исследования по сравнению терапии ривароксабаном и антитромбоцитарной терапии, применение ривароксабана не рекомендуется для профилактики тромбозов у пациентов, перенесших недавнюю транскатетерную замену аортального клапана. Безопасность и эффективность применения ривароксабана у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение ривароксабан 20 мг (15 мг у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции почек при КК 15-49 мл/мин) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов.
Пациенты с высоким риском тройного позитивного антифосфолипидного синдрома
Применение препарата Роксалан не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, у которых диагностирован устойчивый тройной позитивный антифосфолипидный синдром (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 антагонистами витамина К (АВК).
Пациенты с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесшие ЧКВ со стентированием
Имеются данные международного клинического исследования, первичной целью которого являлась оценка безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, перенесших ЧКВ со стентированием. Данные по эффективности у данной популяции ограничены. Данные по таким пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе отсутствуют.
Пациенты с гемодинамически нестабильной ТЭЛА и пациенты, которым требуется проведение тромболизиса или тромбэктомии
Ривароксабан не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность ривароксабана при таких клинических ситуациях не установлена.
Хирургические операции и вмешательства
Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Роксалан следует прекратить, по крайней мере, за 24 ч до вмешательства и на основании заключения врача.
Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.
Прием препарата Роксалан следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза.
Спинальная анестезия
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 параличу.
Риск этих событий в дальнейшем повышается при 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.
Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение.
Врач должен сопоставить потенциальную пользу и относительный риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или, которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в описанных ситуациях отсутствует.
С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и эпидуральной/спинальной анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана. Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.
Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают не ранее чем истечении как минимум двукратного T1/2, т.е. не ранее чем через 18 ч после приема последней дозы Роксалан для молодых пациентов и не ранее чем через 26 ч - для пациентов пожилого возраста. Препарат Роксалан следует назначать не ранее чем через 6 ч после извлечения эпидурального катетера.
В случае травматичной пункции прием Роксалан следует отложить на 24 ч.
Кожные реакции
При проведении постмаркетинговых наблюдений сообщалось о случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При первом появлении тяжелой кожной сыпи (например, при ее распространении, интенсификации и/или образовании волдырей) или при наличии других симптомов гиперчувствительности, связанных с поражением слизистой оболочки, следует прекратить терапию препаратом Роксалан.
Женщины репродуктивного возраста
Препарат Роксалан можно использовать у женщин детородного возраста только при условии применения эффективных методов контрацепции.
Удлинение корригированного интервала QT
Влияния препарата Роксалан на длительность интервала QT выявлено не было.
Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований
За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологи-ческого действия (кровотечений), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.
Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами
На фоне приема препарата отмечалось возникновение обмороков и головокружения, которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами. Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.
Форма выпуска:
15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в каждом блистере.
2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.
Условия хранения:
Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности:
Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.
Условия отпуска:
По рецепту врача.

Произведено для:
Vegapharm LLP
18 Блок, Норман Роуд 53, Бизнес-парк Гринвич Центр, Лондон, Англия, SE10 9QF, Великобритания
Vegapharm
Производитель:
Эксемед Фармасьютикалс
Участок № 133/1 и 133/2, GIDC, Сельвас Роуд, ВАПИ, район - Валсад-396195, Индия